Die Frage der Muskelrelaxation in der Anästhesie und die klinische Verwendbarkeit des Muskelrelaxans C-Toxiferin I

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der Universität Basel

vorgelegt von

PETER KISSLING

von Wolfwil (Solothurn)

1962

1961

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von
PROF. RUDOLF NISSEN

Tag der Promotion: 30. Mai 1962

Die Frage der Muskelrelaxation in der Anästhesie und die klinische Verwendbarkeit des Muskelrelaxans C-Toxiferin I

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der Universität Basel

vorgelegt von

PETER KISSLING

von Wolfwil (Solothurn)

1961

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Erschienen in den «Helvetica Chirurgica Acta» Vol. 28 (1961), Fasc. 3, p. 385–416

I. Über die Bedeutung der neuromuskulär blockierenden Stoffe

Die neuromuskulär blockierenden Stoffe erlangten ihre größte Bedeutung in der Anästhesiologie. Aber auch in der innern Medizin, in der Psychiatrie usw. haben die Relaxantien einen bestimmten Platz erobert. Bevor chemisch reine Präparate für den klinischen Gebrauch zur Verfügung standen, diente Curare zu pharmakologischen Experimenten, die schon frühzeitig verschiedene Vorgänge an der myoneuralen Verbindungsstelle aufklären halfen.

Ursprünglich dienten die neuromuskulär blockierenden Stoffe südamerikanischen Eingeborenen zur Vergiftung der Waffen.

Die frühesten Berichte über derartige Giftstoffe gehen in das 16. Jahrhundert zurück. *Pietro Martire d'Anghiera*, ein Italiener am spanischen Hof und erster Historiker von Kolumbus, von Vespucci und Magellan, erwähnt in seinem Werke «De orbe novo» als erster Giftstoffe, von denen man annehmen kann, daß es sich um Curare handelte An diesem Werk begann er bald nach der ersten Reise des Kolumbus zu arbeiten und veröffentlichte es im Jahre 1516. Er schreibt wörtlich: «... Sie vergiften ihre Pfeile ... mit dem Saft, den sie aus bestimmten Bäumen auspressen ...» Auch Sir *Walter Raleigh* erwähnt in seinem 1595 veröffentlichten Werk «Discovery of Guiana» das als Curare bezeichnete Pfeilgift der «Indianer». Welch raffinierte Erfindung der «Indianer» dieses Gift war, zeigt sich dadurch, daß die erlegten Tiere trotz der Vergiftung genießbar waren. «... Zart und von sehr gutem Geschmack ...», bezeichnet im 18. Jahrhundert *La Condamine* das Geflügel, mit dem er erste Versuche über den Mechanismus des Curare anstellte.

Zu einer weitern, weniger bekannten Bedeutung kam das Curare durch Experimente des englischen Chirurgen *Brodie*, der 1811 der British Royal Society berichtete, daß curarisierte Tiere mit künstlicher Atmung am Leben erhalten werden können. Der weitverbreitete Gebrauch der künstlichen Atmung soll auf diese Veröffentlichung *Brodies* zurückgehen.

Zum ersten Mal experimentierte *Claude Bernard* wissenschaftlich mit Curare. Er zeigte, daß beim curarisierten Frosch die Muskeln auf direkten Reiz erregbar bleiben und daß auch die Nervenleitung für sich erhalten bleibt. Auf indirekten Reiz hingegen waren die Muskeln nicht zur Kontraktion zu bringen. Die Reizübertragung mußte also an der myoneuralen Ver-

bindungsstelle unterbrochen worden sein. Diese einfachen und genialen Experimente *Claude Bernards* gehören zu den klassischen der Physiologie und Pharmakologie. Sie führten zur Entdeckung der motorischen Endplatten und ebneten den Weg zur Erkenntnis der chemischen Vorgänge bei der neuromuskulären Übertragung.

Die ersten klinischen Versuche mit Curare wurden im 19. Jahrhundert unternommen, erstmals durch *Sayres* in New York, der die Muskelspasmen bei Tetanus mit lokalen Injektionen von Curare zu lindern versuchte, jedoch ohne Erfolg. Ähnliche Behandlungsversuche wurden durch die ganze zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts hindurch wiederholt.

Die bahnbrechenden Taten für die klinische Verwendung der neuromuskulär blockierenden Substanzen waren: die Isolation von d-Tubocurarin durch *King* im Jahre 1935, nachfolgend die Entdeckungen von *Dale* u. Mitarb., wonach die Stimulation motorischer Nerven von Acetylcholinausschüttung an der Endplatte begleitet ist, von *Cowan* der Nachweis, daß Acetylcholin die Muskelmembran depolarisiert, was mit der Initialkontraktion zusammenfällt. Sodann haben *Eccles* u. Mitarb. bewiesen, daß der gegen Curare gerichtete Effekt von Eserin auf einer Hemmung der Cholinesterase beruht.

Die ausgedehnte klinische Verwendung von Curare wurde möglich, nachdem *McIntyre* mit seinem Forschungsteam an der Universität Nebraska einen gereinigten Curareextrakt bereitet hatte. Dieses Präparat wurde auf seinen Rat vom Psychiater *Bennet* im Jahre 1938 zum ersten Mal zur Verhütung von Traumen bei der psychiatrischen Elektrotherapie verwendet. Daraufhin folgte im Jahre 1942 die Einführung neuromuskulär blockierender Substanzen in die Anästhesie durch *Griffith* und *Johnson*.

Es ist die Aufgabe der Anästhesie, einen chirurgischen Eingriff zu ermöglichen, indem die Schmerzwahrnehmung, zahlreiche Reflexe und die Kontraktion der Skelettmuskulatur ausgeschaltet werden. Dabei ist die Sicherheit des Patienten oberstes Gebot. Diese Forderungen wurden zum erstenmal im Jahre 1846 durch die Äthernarkose erfüllt.

Mit Rücksicht auf den Patienten würde ein relativ oberflächliches Narkosestadium (tiefes I. Stadium nach *Guedel*) genügen. Die Nebenwirkungen wären dabei minimal. Allein, um die Arbeit des Chirurgen zu erleichtern, ist eine wesentlich tiefere Narkose notwendig, und zwar, weil die Muskelerschlaffung in oberflächlicher Narkose noch ungenügend ist. Hier stellt sich das eigentliche Problem jeder Narkose, das in verschiedenartiger Weise aufgegriffen worden ist. Ein Weg, unerwünschte Nebenwirkungen vom Patienten fernzuhalten, besteht in der pharmakologischen Antagonisierung. Das trefflichste Beispiel ist die Prämedikation mit dem Anticholinergicum Atropin, wodurch die parasympathikomimetische Wirkung, die eine Begleiterscheinung verschiedenster Narkosemethoden ist, aufgehoben werden kann.

Alle unerwünschten Nebenwirkungen werden sich aber niemals ausblenden lassen, zudem können die antagonisierenden Medikamente ihrerseits wieder unerwünschte Nebenwirkungen mit sich bringen. Die Verhältnisse werden so vollkommen unübersichtlich. Das Ideal dieses Konzeptes, Anästhesie mit breitem Wirkungsspektrum und vollkommener Antagonisierung der unerwünschten Nebenwirkungen, läßt sich nicht verwirklichen.

Eine zweite ideale Lösung wäre eine Anästhesie, bei der nur die erwünschten Wirkungen, nämlich Analgesie, Schlaf und Muskelerschlaffung, erzeugt werden. Man kann sich vorstellen, daß ein einziges Narcoticum diese Forderungen zu erfüllen vermöchte oder daß man zur Erzeugung jeder dieser Wirkungen je ein Pharmakon verwenden würde. Auch dieses Ideal läßt sich nicht vollständig verwirklichen, doch kommt man ihm recht nahe, denn zwei der drei erwünschten Wirkungen, Schlaf und Analgesie, erzeugt das seit über hundert Jahren in ärztlichem Gebrauch stehende Lachgas ohne nennenswerte Nebeneffekte. Ein Pharmakon, dessen einzige Wirkung in Erschlaffung der Skelettmuskulatur besteht, würde Lachgas in idealer Weise ergänzen. Diese Substanz nun wurde im Jahre 1942 in der Form des Curare in die Anästhesie eingeführt. Die Bedeutung dieses Ereignisses liegt darin, daß Curare mit Ausnahme einer geringen Ganglienblockade eine einzige Wirkung ausübt: die Lähmung der willkürlichen Muskulatur. Der Wirkungsort ist genau definiert: nur die motorischen Endplatten werden beeinflußt, und darüber hinaus besitzen wir in den Cholinesterasehemmern zuverlässige Antagonisten. Damit beginnt eine Epoche, in der Pharmakologie und Physiologie der Narkose übersehbar werden, denn im Gegensatz zur früheren tiefen Narkose mit ihren vielseitigen Wirkungen ist es jetzt möglich, einzelne Funktionen selektiv zu blockieren, während alle andern ungestört bleiben. Das bezeichnet man als selektive Anästhesie «controlled anaesthesia».

Mußten bisher die Narkosemittel allein zur Erzielung von Muskelerschlaffung in hohen, toxischen Dosen gegeben werden, so besteht im Curare die Möglichkeit, eine selektive Relaxation hervorzurufen, so daß man die Anästhesie flach halten darf. Die Anaesthetica verlieren somit einen wesentlichen Teil ihrer Toxizität: Äther genügt in Verbindung mit einem Relaxans in der Konzentration von 2–3% gegenüber 6–10% von früher. Dementsprechend können auch andere Narkosemittel in äquipotenter Konzentration gegeben werden, z. B. Cyclopropan 5–10%ig gegenüber 20%ig früher. Die starken, parenchymtoxischen Narkosemittel wie Chloroform und Tribromäthanol werden kaum mehr benötigt.

Trotz des ungemeinen Fortschrittes, der durch Curare möglich geworden ist, bringt auch dieses Pharmakon bestimmte Nachteile mit sich und erfüllt die Idealforderung nicht ganz. Paralysiert wird eben nicht nur die Muskulatur des Bewegungsapparates, sondern auch die der Atmung. Anfänglich hoffte man, Curare so dosieren zu können, daß die Atmung verschont bleibt, denn es

wurde bekannt, daß zur vollständigen Lähmung der Atemmuskulatur weit höhere Dosen notwendig sind als zur Relaxation des Bewegungsapparates. In der Tat ist das Diaphragma noch tätig, während die Bauchmuskulatur so weit erschlafft ist, daß der Chirurg ohne Muskelspannung operieren kann. Messungen des Gasaustausches zeigen jedoch eindrücklich, daß jede therapeutisch wirksame Curaremenge die Atemtätigkeit herabsetzt. Diese Feststellungen nötigen absolut zur künstlichen Unterhaltung der Atemtätigkeit, wenn Curare gegeben worden ist. In der Praxis stellt sich immer die Frage, ob es vorteilhafter ist, relativ geringe Curaredosen anzuwenden, d. h. die Spontanatmung zu erhalten, die lediglich vertieft werden muß, oder das Relaxans so hoch zu dosieren, daß die Atemtätigkeit sistiert wird und künstlich unterhalten werden muß. Als dritte Möglichkeit ist hier noch die als «controlled ventilation» bezeichnete Atmung zu erwähnen, d. h. eine künstlich so sehr vertiefte Beatmung, daß der Kohlendioxydgehalt des Blutes unter die Norm sinkt und deshalb die spontanen Atemimpulse ausbleiben. Diese Beatmungstechnik wird in der Regel mit einer höheren Einzeldosis Curare begonnen und bisweilen mit repetierten kleineren Dosen fortgesetzt.

Im Einzelfall wird man erwägen, welche Technik am zweckmäßigsten ist und dabei folgende Tatsachen berücksichtigen: Künstliche Beatmung und «controlled ventilation» unter höheren Curaredosen sind für den Patienten energiesparend, was besonders dann ins Gewicht fällt, wenn bei Fieber, starker Reflexerregung im Operationsfeld oder bei Hindernissen in den Atemwegen relativ viel Energie für die Atemmuskulatur aufgewendet werden muß. Man hat bei Kindern nachweisen können, daß bei Stenosen des Atemweges bis 70% des Energieumsatzes für die Atmung verbraucht werden können. Im Fall geringerer Relaxierung mit erhaltener Spontanatmung, die künstlich vertieft wird, muß der Patient einen Teil der Atemarbeit leisten, der jedoch bei freiem Luftweg, bei normaler Temperatur und hinreichender Reflexdämpfung nur etwa 5% des Grundumsatzes ausmacht. Der Chirurg gibt begreiflicherweise der tiefen Relaxation oft den Vorzug, und für den Anästhesisten ist es leichter, eine künstliche Beatmung durchzuführen, denn die assistierte Atmung muß mit der Spontanatmung synchron verlaufen und ist deshalb technisch entschieden schwieriger. In diesem Fall ist auch immer die genügende Elimination von Kohlendioxyd in Frage gestellt, und es kommt vor, daß wegen erhöhter CO_2-Spannung des Blutes vermehrte Muskelspannung auftritt und höhere Gesamtdosen Curare nötig sind, als wenn von Anfang an die Technik der «controlled ventilation» durchgeführt worden wäre. Die tiefe Relaxierung gestattet als weitern Vorteil die Beatmung mit Wechseldruck, die für den Kreislauf etwas günstiger ist als nur intermittierender Überdruck.

Nachteilig bei der starken Relaxation wirkt sich für den noch Unerfahrenen die Tatsache aus, daß weder der Grad der Relaxation noch die Tiefe der Narkose an Hand klinischer Zeichen festgestellt werden kann. Dieser Nachteil

läßt sich allein dadurch wettmachen, daß die Narkosemittel mit Hilfe von Dosimetern oder kalibrierten Verdunstern in genau bekannter Konzentration verabreicht werden und daß man das Ausmaß der künstlichen Beatmung volumetrisch feststellt. Ferner kann auch das Elektroencephalogramm zur Bestimmung der Narkosetiefe herangezogen werden, eine Möglichkeit, von der man wegen ihrer technischen Schwierigkeiten und Umtriebe wenig Gebrauch macht. «Controlled ventilation» hat sodann immer einen narkosevertiefenden Effekt, was von einzelnen Autoren als Vorteil betrachtet wird, da er steuerbar ist und Narkosemittel spart. Die englischen Wissenschafter *Shea*, *Davidson* und *Davis* entdeckten, daß bei einer Narkose mit 70% Lachgas und 30% Sauerstoff und einer Dosis von 40–50 mg d-Tubocurarin unter kräftiger, künstlicher Beatmung beim Patienten ein völlig reaktionsloser Zustand eintritt. Die Konzentration von 70% Lachgas würde aber niemals genügen, Reaktionen auf Schmerzreize ganz zu verhindern, auch sind bei einem gesunden Mann etwa 200–400 mg d-Tubocurarin zur vollständigen Lähmung notwendig. Ja, es gelang denselben Autoren sogar, einen Patienten, nach Einleitung der Narkose mit einer kleinen Menge eines Barbiturates, allein mit Sauerstoff und gewöhnlichen klinischen Dosen von d-Tubocurarin unter Hyperventilation 7½ Stunden lang in einem narkoseähnlichen Zustand zu halten. Gewisse Autoren (z. B. *S. S. Kety*) halten aber diese Methode für nachteilig, weil bei verminderter CO_2-Spannung des Blutes die cerebrale Zirkulation abnimmt und schlimmsten Falls zu andauernder ischämischer Schädigung des Gehirns Anlaß geben kann.

Die Verwendbarkeit der Muskelrelaxantien in der internen Therapie beruht darauf, daß die tonische Muskelkontraktion schon auf geringe Dosen reagiert, die die willkürliche Muskeltätigkeit nur unwesentlich beeinflussen. Auf dieser Basis beruht die Curaretherapie bei leichtem Tetanus, Torticollis, spastischen Erscheinungen bei multipler Sklerose und bei gewissen Dyskinesien. In allen diesen Fällen sind lang wirkende Präparate erwünscht. Zahlreiche Versager dieser Therapie beruhen wohl darauf, daß bis vor kurzem solche Präparate fehlten. Die ölige Lösung von d-Tubocurarin für intramuskuläre Injektionen ist bei weitem nicht befriedigend. Größere, Apnoe auslösende intravenöse Dosen von Curare haben sodann ihren Platz bei spastischen Erscheinungen im Beginn der Poliomyelitis bei Patienten, die unter künstlicher Atmung stehen, bei allen schweren Formen des Tetanus, selbstverständlich unter künstlicher Dauerbeatmung, sowie in der psychiatrischen Elektrotherapie, hier mit dem Zweck, Traumata zu verhüten, die bei den heftigen Konvulsionen auftreten können. Auch bei schweren Salicylatvergiftungen leistet Curare in Verbindung mit künstlicher Atmung gute Dienste. Eine neue therapeutische Bedeutung hat Curare bei den Patienten mit Myasthenia gravis erlangt, die auf übliche Neostigmindosen nicht mehr ansprechen. Man hat gefunden, daß nach zweitägiger Curarisierung mit

künstlicher Beatmung Neostigmin wieder zu voller Muskelleistung verhilft.

Als letztes sei noch die diagnostische Verwendbarkeit des Curare angefügt. Geringe Dosen von Curare, 2–5 mg, die auf normale Personen keinen merklichen Einfluß ausüben, bewirken bei Myasthenia gravis Lähmung der betroffenen Muskelgruppen und auch latent kranker Muskulatur. Die Interpretation des Effektes wird erschwert durch die Tatsache, daß 3–4% sonst gesunder Menschen auf Curare besonders stark reagieren.

II. Die bisherigen Möglichkeiten, Muskelrelaxation zu erzeugen

Diese Einführung in die Probleme der Muskelrelaxation soll ermöglichen, festzustellen, welche Eigenschaften ein ideales Muskelrelaxans haben müsse.

1. Muskelrelaxation durch tiefe Äthernarkose

Äther erzeugt Muskelerschlaffung durch einen ähnlichen Mechanismus wie d-Tubocurarin. Die curareähnliche Wirkungsweise ist aus Folgendem ersichtlich: Äther hemmt die Muskelkontraktionen, die entstehen, wenn Acetylcholin intraarteriell injiziert wird; ferner ermüdet ein Muskel unter Äthernarkose bei indirekter Reizung viel rascher als sonst. Die Nervenleitung selbst wird von der Äthernarkose nicht beeinträchtigt. Auch läßt sich die muskelrelaxierende Wirkung des Äthers mit cholinesterasehemmenden Substanzen, z. B. mit Neostigmin, antagonisieren. Also muß die motorische Endplatte ein Angriffspunkt des Äthers sein. Das Narcoticum wirkt zudem in geringem Masse auf quergestreifte Muskelzellen selbst: Diese reagieren unter Äthereinfluß auch auf direkten Reiz weniger gut als unter normalen Bedingungen.

Für optimale Relaxationswirkung ist ein Äthergehalt von 110–120 mg% im Blut nötig, was dem Narkosestadium III_2 nach *Guedel* entspricht. Es ist nicht vorteilhaft, die Narkose in ein noch tieferes Stadium vorzutreiben, obwohl der Muskeltonus dabei weiter abnähme, denn das hätte eine Einschränkung der Atmung mit Hyperkapnie und erhöhter Rigidität der Muskulatur zur Folge. Es wäre in diesem Fall schon notwendig, die Lungenventilation durch «assistierte Atmung» zu vertiefen, unter Inkaufnahme stärkerer unerwünschter Nebenwirkungen.

Ein Vorteil dieser Methode ist die Steuerbarkeit; jedoch ist hervorzuheben, daß für die Anflutung bis zum Narkosestadium III_2 15–20 Minuten notwendig sind. Darin wiederum liegt ein Sicherheitsfaktor, indem es die Reizwirkungen und die hohe Blutlöslichkeit des Äthers verhindern, schnell in ein tiefes Stadium vorzudringen. Die Muskelerschlaffung ist schneller reversibel. Unterbrechung der Ätherzufuhr und Frischluftbeatmung bringen schon in wenigen Minuten den gewünschten Erfolg, weil die Ätherkonzentration dabei in den Geweben exponentiell abnimmt.

Die gute muskelerschlaffende Wirkung des Äthers muß mit zahlreichen

Nachteilen erkauft werden, denn es treten in dazu benötigten Konzentrationen unerwünschte Nebenwirkungen auf, z. B. Glykogenolyse mit Hyperglykämie, Hemmung des Säuremetabolismus mit Vermehrung fixierter Säuren, Leukocytose mit Eosinopenie und Lymphopenie und ganz generell eine Verminderung der sekretorischen und inkretorischen Leistungen. Während einer Äthernarkose steigt die Blutzuckerkonzentration bisweilen auf 200 mg% oder höher und bleibt noch mehrere Stunden nach der Narkose erhöht. Man darf annehmen, daß der oxydative Abbau von Fettmetaboliten in ähnlichem Masse gestört ist, was vor allem beim Diabetiker die Gefahr der Acidose heraufbeschwört. Äther ist auch für das Parenchym von Leber und Nieren in geringem Maß toxisch. Ein Zeichen dafür ist die oft festgestellte Albuminurie und Zylindrurie.

Obwohl Äther in vitro auf die Myokardleistung in jeder Konzentration depressorisch wirkt, wird dieser Effekt in vivo durch vermehrte Tätigkeit des adrenergischen Systems kompensiert, so daß man beim Patienten mit keiner wesentlichen Beeinträchtigung des Kreislaufs rechnen muß, wenigstens nicht bis zum Stadium III_2 mit seiner befriedigenden Muskelerschlaffung. Die Hemmung der Peristaltik durch Äther ist leicht reversibel, hingegen belästigen Nausea und Erbrechen den Patienten noch mehrere Stunden. Die Explosionsgefahr als weiterer Nachteil der Äthernarkose kann hier noch vermerkt werden.

Für die Geburtshilfe ist noch zu erwähnen, daß bereits geringe Ätherkonzentrationen den Tonus des graviden Uterus herabsetzen und daß hohe Konzentrationen zu vollständiger Erschlaffung führen. Äther diffundiert durch die Placenta so leicht, daß im kindlichen und im mütterlichen Kreislauf die Konzentrationen ausgeglichen sind.

Als ungemeiner Vorteil der Äthernarkose ist die Tatsache zu erwähnen, daß alle ihre Wirkungen verhältnismäßig leicht reversibel sind; vor allem ist der Grad der Betäubung und Muskelerschlaffung von Minute zu Minute veränderlich, nur die Stoffwechselwirkungen benötigen mehrere Stunden zu ihrer Korrektur. Unbestrittene Vorteile des Äthers sind neben der guten Steuerbarkeit und Muskelrelaxation die ausgezeichnete Analgesie, die Schlaf erzeugende Wirkung, die einfache Handhabung und die Wirtschaftlichkeit.

2. Muskelrelaxation durch tiefe Chloroformnarkose

Wie bei Äther, so ist auch bei Chloroform ein tiefes Narkosestadium nötig, um Muskelrelaxation zu erreichen: wiederum Stadium III_2 nach *Guedel*, was einer Konzentration von 50–80 mg% Chloroform im Blut entspricht. Dieses Stadium wird mit Chloroform wesentlich rascher erreicht als mit Äther, nämlich schon nach ungefähr 5 Minuten. Diese rasche Anflutung ist vor allem deshalb möglich, weil Chloroform die Schleimhäute weit weniger reizt als Äther und weil auch die Speichel- und Bronchialschleimsekretion nur gering angeregt wird. Im Gegensatz zu Äther sind die Effekte des Chloro-

forms nur sehr langsam reversibel. Das läßt sich durch die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Mittels, in erster Linie durch den höheren Siedepunkt, der weit über der Bluttemperatur liegt, durch die hohe Blutlöslichkeit und die weit größere Affinität zu Fetten und Lipoiden erklären. Dazu gesellen sich eine Menge Nebenwirkungen und eine hohe Toxizität. Besonders schwerwiegend sind die Auswirkungen auf das Kreislaufsystem: schon geringe Konzentrationen Chloroform sensibilisieren das Myokard gegenüber Reizen, die Arrhythmien verschiedener Art, ja selbst Kammerflimmern auslösen können, sodann gegen adrenergische Pharmaka. Während der Narkose nehmen Herzleistung und peripherer Widerstand progressiv ab, mit Senkung des Blutdruckes. Dieser kann schon nach einer einstündigen, relativ oberflächlichen Chloroformnarkose auf die Hälfte seines Ausgangswertes gesunken sein. Dabei spielen der depressorische Effekt auf das Vasomotorenzentrum und ein direkt toxischer Einfluß auf das Myokard eine Rolle. Die hohe Affinität des Chloroforms zu allen Fettstoffen begünstigt bei der Anflutung der Narkose eine rasche, bedrohliche Anreicherung in den Herzlipoiden. Darin mag der Chloroformfrühtod begründet sein. Mit der hohen Lipoidaffinität ist ferner die fettige Degeneration verschiedener Parenchyme erklärt worden. In der Tat gehören fettige Degeneration von Herz, Leber, Nieren, Pancreas und Milz zu den häufigen Spätschäden der Chloroformnarkose. Eine ihrer schlimmsten Auswirkungen ist die akute, gelbe Leberdystrophie. Die für Äther bereits erwähnte Hemmung des Metabolitenabbaues ist bei Chloroformnarkose in noch ausgeprägterem Maße feststellbar und dauert bei dem langen Verweilen des Narkosemittels im Körper noch länger an.

Die guten Eigenschaften des Chloroforms sind: die ausgezeichnete Relaxation, die Analgesie, der Narkoseschlaf, sowie seine Unbrennbarkeit. Ferner wirkt das Mittel erschlaffend auf den graviden Uterus, so daß sich ein Wehensturm durch Inhalation von wenig Chloroform fast augenblicklich beheben läßt. Für operative Zwecke wird Chloroform aus allen diesen Gründen mit großer Vorsicht angewendet. Und wo immer versucht worden ist, die Mortalität statistisch zu erfassen, ist Chloroform so viel stärker belastet worden als Äther, daß man auch bei aller Skepsis gegen medizinische Statistiken zumindest das höhere Risiko der Chloroformnarkose herauslesen darf.

3. Muskelrelaxation durch tiefe Vinyläthernarkose

Divinyläther wirkt 5–6mal stärker narkotisch als Diäthyläther. Seine Reizwirkung auf die Schleimhäute ist gering, und dementsprechend ist die Anflutungszeit bis zur Muskelrelaxation, d. h. Stadium III_2, viel kürzer als bei Diäthyläther. Man findet dann im Blut eine Konzentration von ca. 20 mg%. Auch hier ist die Muskelerschlaffung schnell reversibel, und die übrigen Wirkungen sind mit denen der Äthernarkose vergleichbar. Eine Ausnahme erkennen wir in den Wirkungen auf die Leber, wo Divinyläther

bei längerer Anwendung Verfettungen vorwiegend im zentralen Bereich des Leberläppchens erzeugt; in schweren Fällen kommt es auch zu zentralen Läppchennekrosen. Darauf beruht die klinische Regel, Divinyläther nicht länger als ca. 30 Minuten anzuwenden. Divinyläther dient hingegen in hervorragender Weise für Kurznarkosen und zur Erleichterung der Einleitung einer Äthernarkose. Seine Brennbarkeit ist wie beim Äther zu berücksichtigen.

4. Muskelrelaxation durch Magnesiumsulfat

Eine weitere, längst bekannte Möglichkeit, die Muskulatur zu relaxieren, ist die subcutane, intramuskuläre, intravenöse oder rectale Applikation von Magnesiumsulfat. Es erzeugt in einer Konzentration von 20 mg% im Blut tiefe Narkose, die durch intravenöse Injektion von Calciumchlorid sofort aufgehoben werden kann.

Der guten narkotischen und muskelerschlaffenden Wirkung, der Antagonisierbarkeit sowie der einfachen Handhabung steht eine hohe Toxizität des Mittels in den nötigen Dosen gegenüber: starke Depression der Herztätigkeit und der Atmung, jagender Puls, Erweiterung der peripheren Gefäße mit Blutdrucksturz, Erhöhung des Blutzuckergehaltes, pH- und Temperatursenkung. Akute gelbe Leberdystrophie soll zu den Folgeerscheinungen gehören. Aus diesen Gründen ist Magnesiumsulfat für die Zwecke der Narkose ungeeignet und durch bessere Mittel verdrängt.

5. Muskelrelaxation durch Spinalanästhesie

Unter Spinalanästhesie versteht man das Einführen eines Lokalanaestheticums in den Subarachnoidalraum meist durch Lumbalpunktion. Dadurch werden afferente wie efferente Nervenbahnen blockiert, und es resultiert eine vollkommene Erschlaffung der betroffenen Muskulatur. In der Regel ist nur eine Anästhesie der caudalen Körperhälfte erwünscht. Dieses Ziel läßt sich durch eine gewisse Steuerbarkeit erreichen, wobei das Volumen und das spezifische Gewicht der injizierten Lösung variabel sind. Operationen am Abdomen, am Perineum und an den untern Extremitäten sind die Hauptindikation zur Spinalanästhesie.

Zu den Vorteilen dieses Verfahrens ist zu rechnen, daß eine geradezu ideale Muskelerschlaffung und gleichzeitig eine vollkommene Analgesie mit atoxischen Mengen Lokalanaestheticum erreicht wird. Beispielsweise ist es nicht möglich, resorbiertes Lokalanaestheticum im Blut nachzuweisen. Als Vorteil darf man auch das relative Vagusüberwiegen am Darm bezeichnen, wodurch die Darmperistaltik erhöht und postoperative Darmatonie verhütet wird.

Nachteilig ist die Blutdrucksenkung in der Folge der Vasomotorenblockade im anästhesierten Gebiet. Gelegentlich ist diese Wirkung erwünscht, beispielsweise bei Eklampsie, wo die Krämpfe mit großer Regelmäßigkeit aufhören, ferner bei plastischen Operationen wegen der verminderten Blu-

tungsneigung und ganz allgemein zur Blutersparnis bei den oben genannten Indikationen. Auch bei akutem Lungenödem kann Spinalanästhesie therapeutisch in Frage kommen mit dem Ziel, die pulmonale Hypertonie zu mildern. Demgegenüber ist die Blutdrucksenkung im Falle von Arteriosklerose der Nieren- und Herzgefäße eine gefährliche Begleiterscheinung. Die Spinalanästhesie kann nur über eine beschränkte Zeit, je nach Mittel 1–2 Stunden aufrecht erhalten werden. Dies ist gelegentlich ein weiterer Nachteil der Methode, denn die Lumbalpunktion läßt sich peroperativ kaum wiederholen. Allein, dieser Nachteil wird durch die Methode der kontinuierlichen Spinalanästhesie aufgewogen, wobei ein dünner Katheter in den Liquorraum eingeführt wird und liegen bleibt, so daß repetierte Einspritzungen vorgenommen werden können.

Im Anschluß an Spinalanästhesie können Erbrechen, Schwindel, Kopf- und Lendenschmerzen, ferner Schwächegefühl und Parästhesien der untern Extremitäten vorkommen. Es sind in der Literatur auch irreparable Lähmungen der untern Extremitäten beschrieben, jedoch darf man behaupten, daß sich diese Komplikationen durch technische Verfeinerungen weitgehend vermeiden lassen. Zu dicke Punktionsnadeln führen zu länger dauerndem Liquorverlust. Irreversible Lähmungen dürften ausnahmslos auf Verunreinigungen der Ampullen, z. B. durch Desinfektionslösung, oder auf Verwechslung des Medikamentes zurückzuführen sein.

Endlich bleibt zu erwähnen, daß Spinalanästhesie als Relaxationshilfe mit oberflächlicher Narkose kombiniert werden kann.

III. Die Relaxationsmöglichkeiten seit der Einführung des Curare in die Narkosetechnik

Im folgenden Abschnitt werden Chemie, Pharmakologie und klinische Verwendbarkeit der neuromuskulär blockierenden Substanzen, besonders des d-Tubocurarin, dargestellt, da das später zu beurteilende C-Toxiferin I pharmakologisch sehr ähnlich ist und seine Problematik weitgehend mit diesem gemein hat. Die Beurteilung dürfte durch Voranstellen einer kurzen *Übersicht über die Physiologie der motorischen Endplatte* erleichtert werden:

Die Nervenfaser endet nicht direkt an der Muskelfaser, sondern in einem Verbindungsorgan, das sich zwischen die beiden Strukturen einschaltet. Nahe diesem Organ, Endplatte genannt, verliert die Nervenfaser ihre Markscheide, verbreitert und verdickt sich und bildet so eine große Kontaktfläche mit dieser, die als modifiziertes Sarkoplasma der Muskelfaser aufzufassen ist. Die Endplatte ist gegenüber dem Nerven durch eine dünne Membran, die Subneuralmembran, abgegrenzt. Dieser Membran kommt in bezug auf unser Problem eine besondere Bedeutung zu. Sie enthält, wie das Axon des Nerven, Acetylcholin und zudem noch vier verschiedene Proteine, die mit dem Stoffwechsel des Acetylcholin zusammenhängen und verschiedene ionisierte Salze. Die ruhende Subneuralmembran ist polarisiert, denn die der Muskelfaser zugekehrte Seite ist reich an Kalium- und arm an Natriumionen, d. h. sie ist elektronegativ gegenüber der dem Nerven zugekehrten Seite, bei der die Verhältnisse

umgekehrt liegen. Die elektrostatische Differenz wird als Ruhepotential bezeichnet und beträgt um —90 Millivolt.

Im Ruhezustand der Subneuralmembran ist Acetylcholin an eines der Proteine («Stapelprotein») gebunden und ist inaktiv. Beim Eintreffen eines Nervenimpulses tritt Acetylcholin aus seiner Bindung heraus und wird sofort an ein zweites Protein, den cholinergischen Rezeptor, adsorbiert. Dieser verändert seine Struktur, so daß die Durchlässigkeit der Subneuralmembran für Kalium und Natrium größer wird. Diese Ionen diffundieren darauf in Richtung des Konzentrationsgefälles, und die Potentialdifferenz nimmt rasch ab. Von einem gewissen Grad an greift die Depolarisation auch auf die Membran der Muskelfaser über und löst so eine Muskelkontraktion aus. Noch vor diesem Moment gelangt das Acetylcholin in den Bereich der Acetylcholinesterase, des dritten Proteins, und wird in Cholin und Essigsäure gespalten. Sogleich wird die Subneuralmembran repolarisiert und das Ruhepotential wieder aufgebaut. Ein viertes Protein, die Cholinacetylase, resynthetisiert Cholin und Essigsäure zu Acetylcholin, welches wieder an das Stapelprotein angelagert wird, womit der Zyklus vollendet ist.

Die Muskelkontraktion kann dementsprechend auf vier verschiedene Arten verhindert werden:

1. Durch Blockade der Nervenleitung, so daß kein Nervenimpuls die motorische Endplatte mehr erreicht, wie zum Beispiel bei Spinal- oder Leitungsanästhesie.
2. Durch Verhinderung der Depolarisation der Subneuralmembran.
3. Durch Verhinderung der Repolarisation derselben. Dabei kommt es lediglich zu einer initialen Muskelkontraktion, aber zu keiner weiteren mehr.
4. Der Muskel kann gegen Depolarisation der Subneuralmembran unempfindlich gemacht werden, was ja teilweise bei tiefer Äthernarkose geschieht, so daß er auch auf direkten elektrischen Reiz nicht mehr in der normalen Intensität reagiert.

Die Chemie der neuromuskulär blockierenden Stoffe

Die neuromuskulär blockierenden Substanzen lassen sich entsprechend ihrer Wirkungsweise in zwei Gruppen einteilen: in depolarisationshindernde (z. B. Curare) und in depolarisierende (z. B. Succinylcholin). Letztere sind durchwegs synthetische Substanzen: unter den ersteren gibt es synthetische und natürliche.

Die natürlich vorkommenden Muskelrelaxantien sind Alkaloide aus Pflanzen der Gattung Strychnos aus der Familie der Loganiaceae und der Gattung Chondodendron aus der Familie der Menispermaceae. Beide kommen in Südamerika vor, erstere vor allem im Gebiet des Amazonasbeckens, des Orinoco und in Guayana, die Menispermaceae mehr im Westen des Kontinentes: im Gebiet der obern Zuflüsse des Amazonas bis gegen die peruanischen Anden.

Die wichtigste chemische Eigentümlichkeit der bis jetzt bekannten neuromuskulär blockierenden Stoffe ist das konstante quaternäre Stickstoffatom, beispielsweise in folgender Gruppierung:

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ CH_3-N^+-CH_2- \\ CH_3 \end{array}$$

Auch Acetylcholin weist interessanterweise diese Konfiguration auf. Die einzige Ausnahme ist das Erythroidin, ein natürlich in Erythrina Americana vorkommendes Alkaloid, das lediglich eine tertiäre Ammoniumgruppe enthält. Die in klinischem Gebrauch stehenden neuromuskulär blockierenden Stoffe enthalten sogar durchwegs zwei quaternäre Stickstoff-Atome.

Ferner ist der Abstand der beiden quaternären Stickstoffatome bedeutsam. Die Wirkung ist am stärksten, wenn die beiden quartären Atome 13–15 Å voneinander entfernt sind. Diese Erkenntnis war wegleitend für die Synthese von Muskelrelaxantien, und in der Tat weisen alle in Gebrauch stehenden synthetischen Relaxantien folgende Konfiguration auf:

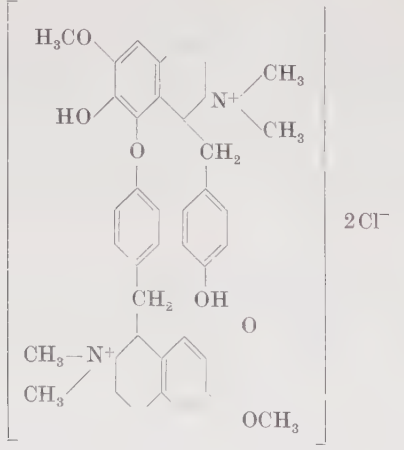
$$(R)_4 - N^+ \leftarrow 13-15\ Å \rightarrow N^+ - (R)_4$$

Auch die Substituenten am quaternären Stickstoffatom sind von Bedeutung: Die Substitution von Methylradikalen durch Äthyl- oder Benzylradikale macht gewisse depolarisierende zu depolarisationshindernden Stoffen. Zunehmende und abnehmende Distanz zwischen den quaternären Ammoniumgruppen bewirken ähnliche Veränderungen. So ist Tridecamethonium ein depolarisationshinderndes Relaxans, Decamethonium hingegen ein depolarisierendes.

d-Tubocurarin

d-Tubocurarin wurde im Jahre 1935 von *King* aus Tubencurare isoliert. Die Bezeichnung «Tubencurare» stammt von *Boehm*, der sich in den letzten zwei Jahrzehnten des 19. Jahrhunderts mit Curarepräparaten beschäftigte und die Rohpräparate nach den Behältern, in denen sie erhältlich waren, in «Tuben-», «Topf-» und «Kalebassencurare» einteilte. Der alkaloidhaltige Bestandteil ist die Wurzel von Chondodendron tomentosum. 1943 gelang es *Wintersteiner* und *Dutcher*, kristallisiertes, reines d-Tubocurarin aus Chondodendron tomentosum herzustellen. Die Konstitutionsformel wurde von *King* im Jahre 1948 ermittelt.

Chemische und physikalische Eigenschaften



$C_{38}H_{44}N_2O_6Cl_2$, d-Tubocurarin-chlorid

Das d-Tubocurarin-Molekül enthält zwei Isochinolingruppen, die durch zwei Benzylgruppen miteinander ätherartig verbunden sind. Die beiden Stickstoffatome

der Isochinolingruppen sind quaternär. In der Klinik verwendet man das d-Tubocurarin in Form seines Chlorids. Dieses bildet farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 268–269°C und ist in Wasser und Alkohol gut löslich: 1 g löst sich in 20 ml Wasser oder 45 ml Äthylalkohol. Es ist unlöslich beispielsweise in Diäthyläther, Chloroform und Aceton. d-Tubocurarin-chlorid ist optisch aktiv und besitzt eine spezifische Drehung von +215°. Die wässerige Lösung ist stabil und erträgt Autoklavtemperatur. Es ist in bestimmten Verhältnissen mit Barbituratlösungen mischbar.

Pharmakologie

Absorption und Elimination. – Subcutan, intramuskulär und intraperitonäal injiziertes d-Tubocurarin wird relativ gut resorbiert, doch erfolgt die Ausscheidung so rasch, daß bei diesen Applikationsarten im Blut keine paralysierende Konzentration erreicht wird. Oral gegeben, ist es praktisch unwirksam, nicht weil es im Verdauungstrakt zerstört würde, sondern weil es zu langsam resorbiert und relativ rasch eliminiert wird. Nur die intravenöse Injektion ist für klinische Zwecke brauchbar.

Über die Eliminationsmechanismen sind die Meinungen nicht ganz einheitlich. Bestimmt wird der größte Teil als Molekül durch die Nieren ausgeschieden, und zwar nach intravenöser Gabe etwa zwei Drittel innerhalb 2–3 Stunden, der Rest auf viele Stunden verteilt. *Kalow* ist der Ansicht, daß nur ein Drittel im Harn ausgeschieden, während der Rest auf noch unbekannte Weise im Organismus abgebaut werde. Da zugegebenermaßen ein erheblicher Teil im Harn ausgeschieden wird, muß man immer damit rechnen, daß bei insuffizienter Diurese d-Tubocurarin länger wirkt, ein Ereignis, das in der Klinik hingegen unerwartet selten eintritt.

Die neuromuskulär blockierende Wirkung. – d-Tubocurarin relaxiert die Muskulatur, indem es die Depolarisation der Subneuralmembran verhindert. Es konkurriert mit dem Acetylcholin um die cholinergischen Rezeptoren, zu denen es größere Affinität besitzt als Acetylcholin. Einmal an die cholinergischen Rezeptoren adsorbiert, verhält sich d-Tubocurarin völlig passiv, indem es lediglich Acetylcholin vom Zutritt zu den cholinergischen Rezeptoren fernhält und damit die Depolarisation der Subneuralmembran verhindert. Das Ruhepotential bleibt erhalten, und die Muskelkontraktion auf einen Nervenimpuls hin ist vermindert oder aufgehoben, obschon die physiologische Freisetzung von Acetylcholin weiter funktioniert.

In derselben Weise wirken alle andern depolarisationshindernden Muskelrelaxantien. Bei gleichzeitigem Gebrauch verschiedener solcher Pharmaka addiert sich ihre Wirkung.

Das Ausmaß der Relaxation hängt primär von der Konzentration des d-Tubocurarin in den motorischen Endplatten und von der Menge des an der Endplatte freigesetzten Acetylcholins ab. Letzteres spielt bei der Antagonisierung der Relaxanswirkung des d-Tubocurarin eine wichtige Rolle. Nicht alle Muskeln werden gleich rasch und gleich stark gelähmt: Augen-

muskeln, Kau- und Extremitätenmuskulatur reagieren empfindlicher als Bauch-, Rücken- und Intercostalmuskeln, und die Lähmung des Diaphragma erfordert noch höhere Dosen. Trotzdem ist es nicht möglich, durch schrittweise Dosierung einzelne Muskelgruppen selektiv zu paralysieren. Stets wird die gesamte Muskulatur betroffen, wenn auch verschieden stark.

Dosierung

d-Tubocurarin wird nach Wirkung dosiert, wobei das Körpergewicht gewisse Anhaltspunkte liefert. Zur vollständigen Lähmung eines nichtanästhesierten, gesunden Erwachsenen benötigt man eine Dosis von etwa 1 mg/kg d-Tubocurarin. In der Lachgasnarkose genügt hingegen $^1/_4$ mg/kg als Anfangsdosis, und zur Erhaltung der Wirkung müssen alle 15–30 Minuten Dosen von etwa $^1/_{20}$ mg/kg nachgegeben werden. Die letzte Dosis wirkt zwischen 20 und 60 Minuten nach. Die Dosen vermindern sich bis auf einen Bruchteil der oben genannten, wenn Narkosemittel angewendet werden, die ihrerseits curareartig wirken, z. B. Äther, Cyclopropan, Chloroform oder Halothan.

Darüber hinaus läßt sich die Wirkung des d-Tubocurarins durch folgende Faktoren beeinflussen:

1. Physikalische Einflüsse. – a) Die Geschwindigkeit der Injektion wirkt sich auf die neuromuskuläre Blockade in dem Sinne aus, daß nach rascher Einspritzung ein relativ stärkerer Effekt eintritt. Bei langsamer Verabreichung verteilt sich das Medikament stärker und ergibt eine geringere Konzentration am Rezeptor.

b) Anodenstrom verstärkt die Wirkung aller depolarisationshindernden Relaxantien, Kathodenstrom hingegen vermindert sie.

c) Die Intensität des neuromuskulären Blocks ist bei Abkühlung bis auf etwa 26° C geringer, was mit einer Hemmung der Cholinesteraseaktivität erklärt wird. Erst bei Temperaturen unter 26° C steigt die Wirkung des Blocks relativ an.

d) In nicht-ionisiertem Zustand entwickelt d-Tubocurarin die stärkste Blockade. In Zusammenhang damit ist bei hohem Blut-pH (Alkalose, Hypokapnie) die Curarewirkung intensiver als bei niedrigem (Acidose, Hyperkapnie).

2. Physiologische Einflüsse. – Der bereits erwähnte Einfluß des Körpergewichtes dürfte Ausdruck der Verteilung und der Masse der Muskulatur sein. Anders verhält sich es in gewissen Extremfällen, beispielsweise bei Adipositas, wo weit geringere Mengen nötig sind, als dem Körpergewicht entsprächen. Kinder hingegen benötigen mehr, so daß sich bei ihnen die Dosis eher nach dem Verhältnis von Körperoberfläche zum Gewicht richten muß. Neugeborene reagieren bis etwa zum Ende des zweiten Monats überaus empfindlich auf d-Tubocurarin. Frauen brauchen in der Regel pro kg weniger als Männer.

3. Einflüsse pathologischer Zustände. – Eine ungewöhnliche Überempfindlichkeit, die auch diagnostisch verwendet werden kann, besteht bei Patienten mit Myasthenia gravis in manifesten wie in latenten Stadien. Verschiedene Untersuchungen deuten darauf hin, daß im Blut von Myasthenikern ein curareähnliches Stoffwechselprodukt zirkuliert. Nach heutiger Auffassung besteht zwischen diesem und Curare ein Synergismus, dergestalt, daß schon $^1/_{10}$–$^1/_{20}$ der sonst üblichen Dosen zu Atemlähmung führen kann.

Andererseits kann bei Leberkrankheiten die Plasmacholinesterase vermindert sein; Folge davon ist ein geringerer Abbau des Acetylcholins und damit eine geringere Empfindlichkeit gegen d-Tubocurarin. Bisweilen ist nicht allein die Leberkrankheit, sondern damit verbunden der gestörte Elektrolythaushalt Ursache einer veränderten Reaktion auf Curare: Dehydratation, Mangel an Na^+, K^+ und Ca^{++}, Überschuß an Mg^{++} erhöht die Wirkung des d-Tubocurarins. Magnesiumionen hemmen die Freisetzung von Acetylcholin, vermindern die Empfindlichkeit der motorischen Endplatte darauf und setzen die Reizbarkeit des Muskels herab. Man erinnert sich dabei der relaxierenden Eigenschaften des Magnesiumsulfates und des diametral entgegengesetzten Effektes von Ca^{++}-Ionen.

4. Chemische Einflüsse. – Außer den schon erwähnten Narcotica steigern folgende Stoffe die Wirkung von depolarisationshindernden Relaxantien: Botulinustoxin, Pentobarbital, Chlorpromazin, Morphin, Codein, Methadon und Ganglienblocker. Ein klinisch bedeutsamer Synergismus besteht zu gewissen Antibiotica, in erster Linie zu Neomycin, aber auch zu Streptomycin. Demgegenüber wirken Acetylcholin und Cholinesterasehemmer, Diuretica und Alkohol in höhern Konzentrationen und depolarisierende Relaxantien antagonisierend.

Die Vielfalt hemmender und fördernder Faktoren, von denen im Abschnitt über depolarisierende Relaxantien noch mehr aufgezählt werden, komplizieren das klinische Bild bisweilen dermaßen, daß der Zustand des Patienten nur bei tieferen Kenntnissen der Pharmakologie und Physiologie und umsichtiger Anwendung der genannten Pharmaka beurteilt werden kann.

Möglichkeit und Problematik der Antagonisierung curareartiger Stoffe

Die in der Klinik nach Anwendung eines Relaxans bisweilen auftretende verlängerte Apnoe illustriert besonders eindrücklich die eben beschriebenen Wechselwirkungen der verschiedenen Einflüsse, die in besonders gelagerten Fällen unübersehbar werden. Man kann sich unerwartet der Frage gegenüber sehen, ob die verlängerte und verstärkte Muskelparalyse zentraler oder peripherer Genese sei und hier wiederum, ob pathophysiologische Faktoren oder eine unnötig hohe Dosierung auslösend gewirkt haben. Freilich läßt sich die Lebensgefahr vorerst durch Fortsetzen der künstlichen Atmung abwenden, und man darf im allgemeinen damit rechnen, daß sich normale Ver-

hältnisse von selbst einregulieren, auch wenn bis dahin mehrere Stunden vergehen können. Das ganze Problem würde durch zuverlässig kurzwirkende Curarepräparate beseitigt. Ihr Fehlen nötigt zur Anwendung von Antagonisten.

Als Antagonisten verwendet man cholinesterasehemmende Stoffe. Diese behindern an der motorischen Endplatte den Abbau des Acetylcholins, das sich deshalb dort in so großer Menge anstaut, daß es über die Relaxanswirkung dominiert. Eserin, Physostigmin, Pyridostigmin und das heute gebräuchlichste Mittel Neostigmin sind derartige Pharmaka.

Diese Mittel beschwören ihrerseits neue Probleme herauf, denn sie führen in höherer Dosis oder bei besonderer Empfindlichkeit des Patienten selbst wieder zu einer Muskellähmung, an der eine Depolarisation der Endplatten und gleichzeitig eine veränderte Empfindlichkeit derselben beteiligt sind. So kann es z. B. vorkommen, daß der Patient am Ende eines chirurgischen Eingriffes, der unter Curare vorgenommen wurde, wieder spontan atmet, jedoch, wie meistens, ungenügend tief. Die naheliegenste Ursache ist eine Curarerestwirkung, die man mit einer intravenösen Injektion von Neostigmin zu antagonisieren wünscht und dabei eine erneute vollkommene Erschlaffung erlebt. Es ist in solchen Fällen schwer möglich, die Ursachen zu klären, und man sieht sich einem gefährlichen Zustand und einem schwierigen klinischen Problem gegenüber. Dieser Fragenkomplex wäre gelöst, wenn man einen Curareantagonisten besitzen würde, der selektiv das Relaxans zerstören würde; doch fehlen solche Pharmaka bis jetzt.

Neostigmin und ähnliche Pharmaka rufen zudem Nebenwirkungen hervor, die unerwünscht, nicht selten sogar lebensgefährlich sind: die Erregung des parasympathischen Nervensystems. Die Gefahren rühren besonders daher, daß zahlreiche in der Anästhesie gebrauchte Substanzen ihrerseits Parasympathicomimetica sind, so daß die Kombination mit einem Cholinesterasehemmer eine bedeutend verstärkte Wirkung haben kann. Außer verstärkter Peristaltik am Magendarmtrakt und gesteigerter Speichel- und Bronchialschleimsekretion wirken sich vor allem die Bronchokonstriktion und die depressorische Wirkung am Myokard risikoerhöhend aus.

Zugegeben, diese vagotropen Effekte lassen sich allesamt durch Vorausgabe eines Vagolyticums (z. B. Atropin) aufheben, unter der Voraussetzung, daß dieses bei intravenöser Gabe mehrere Minuten vor dem cholinesterasehemmenden Stoff gegeben worden ist.

Für die klinische Anwendung dieser Antagonisierungsmöglichkeit ergeben sich logisch aus oben Gesagtem folgende zwei Regeln:

1. Vor der Einspritzung von Neostigmin oder eines ähnlichen Pharmakons soll die Pulsfrequenz als Zeichen des Wirkungseintrittes von Atropin deutlich gestiegen sein.

2. Bevor Neostigmin injiziert wird, muß zumindest eine leichte spontane Atemtätigkeit wieder eingesetzt haben. Nur so kann die Wirkung des Neostigmins sicher beurteilt werden.

Bei Beachtung dieser Regeln wird man keine Komplikationen erleben, die auf den Nebenwirkungen der genannten Medikamente beruhen.

Diese Meinung wird nicht von allen Kennern der Curarefrage geteilt. In der Literatur (*Hunter*) finden sich Angaben über nahezu fatal verlaufene Fälle von neostigminresistenter Curarisierung. Dieser Fragenkomplex ist vor allem von *Paton* und später von *Gray* bearbeitet worden. Diese Autoren halten es für höchst wahrscheinlich, daß die langdauernde Muskelparalyse und Apnoe nicht auf ein Versagen der Curareantagonisten zurückgeführt werden kann, sondern viel eher auf einen schlechten Allgemeinzustand, schwere Störungen im Wasser-Salz-Haushalt, bakterielle Intoxikation oder primäres Kreislaufversagen. *Paton* erwähnte den moribunden Zustand als einen der wichtigsten Faktoren bei sogenannter neostigminresistenter Curarisierung.

Gray berichtet über 36 derartige Patienten. Auch hier kamen wiederum einige moribund zur Operation, bei andern war die Atemstörung rein mechanisch bedingt, oder es bestand eine zentrale Atemlähmung. Nur bei 2 der nachuntersuchten Fälle war an eine Recurarisation zu denken, in der Mehrzahl jedoch bestand eine tiefgreifende Störung des Elektrolythaushaltes als gemeinsame Besonderheit.

Schließlich muß man an die Möglichkeit unerkannter Myasthenie, vor allem an Überempfindlichkeit einzelner Muskelgruppen denken.

Bei Selbstversuchen ist sodann auch subjektiv festgestellt worden, daß die Curareantagonisierung mit Neostigmin und ähnlichen Präparaten den Status quo nicht herzustellen vermag. Wohl wird die Curarewirkung antagonisiert, man kann atmen, stehen und gehen, aber man kann keine so schwere Muskelarbeit leisten wie vor der Curarisierung. Bis zur Rückkehr der vollen Muskelleistungsfähigkeit dauert es ebenso lange wie beim Weglassen des Antagonisten und Abwarten der natürlichen Ausscheidung des Relaxans.

Kurz gesagt: Die Antagonisierung der depolarisationshindernden Relaxantien mit Cholinesterasehemmern ist keine ideale Lösung des Problems. Auch hier bestätigt sich die Richtigkeit des pharmakologischen Grundsatzes, möglichst nur eine Wirksubstanz zu verwenden und ihre Effekte durch physiologische Vorgänge aufzuheben und möglichst nicht durch Arzneimittelkombinationen. Allein, die Tatsache, daß ein kurzwirkendes Relaxans vom Curaretypus fehlt, zwingt den Kliniker zu Konzessionen.

Nebenwirkungen des d-Tubocurarins

In therapeutischen Dosen wirkt d-Tubocurarin in geringem Grade als Ganglienblocker, und es kann wie zahlreiche Medikamente Histamin freisetzen.

Die teilweise Blockade in Sympathicusganglien hemmt die Transmission von Impulsen zu den Vasomotoren. Folge davon ist eine Weiterstellung der Arteriolen, d. h. eine Verminderung des peripheren Strömungswiderstandes

mit Blutdrucksenkung, die im Falle einer Histaminfreisetzung noch verstärkt wird. Verglichen mit eigentlichen Ganglienblockern hat d-Tubocurarin nur eine geringe Wirkung, die bei stark geschwächten oder alten Patienten und bei Hypertonikern am ausgesprochensten ist.

Anderseits sehen wir in der Verminderung des Gefäßwiderstandes auch einen Vorteil, da die Herzarbeit bei gleichbleibender Zirkulation geringer werden darf. Man hat den Eindruck, daß das Herz auf diese Weise geschont wird, jedoch ist dieser Vorteil nur dann gewährleistet, wenn der Patient horizontal gelagert ist. Messungen haben ergeben, daß nach der Curareinjektion Schlag- und Minutenvolumen der Widerstandssenkung entsprechend zunehmen, oder daß die Pulsfrequenz bei erhöhtem Schlag- und gleichbleibendem Minutenvolumen entsprechend abnimmt (*Hügin*, *Eger*). Dieser Effekt scheint uns besonders dann vorteilhaft, wenn Barbiturat-Narkosemittel zur Anwendung kommen, die alle periphere Vasokonstriktion und eine entsprechende Verminderung des Herzschlag- und Minutenvolumens hervorrufen. Durch Curare wird dies kompensiert.

Die Freisetzung von Histamin, auf deren Wirkung schon oben aufmerksam gemacht worden ist, verlangt eine besonders vorsichtige Anwendung von d-Tubocurarin bei Asthma bronchiale und allergischen Zuständen. Die klinische Erfahrung lehrt, daß bei hochgereinigten Curarepräparaten mit dieser Komplikation nur sehr selten gerechnet werden muß.

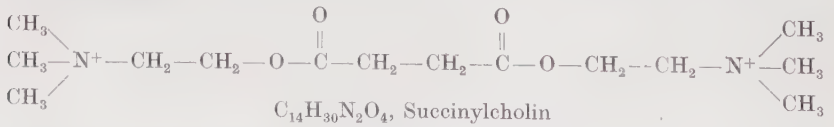
Succinylcholin

Chemische und physikalische Eigenschaften

Succinylcholin wurde schon im Jahre 1906 von *Hunt* und *Taveau* (zit. nach *Foldes*) im Verlauf von Studien über Cholinester synthetisiert. Sie dachten aber nicht an eine klinische Verwendbarkeit, da die Methoden der künstlichen Beatmung damals noch unterentwickelt waren.

Die neuromuskuläre Blockade durch Succinylcholin wurde erst im Jahre 1949 von *Bovet* und *Phillips* (zit. nach *Foldes*), unabhängig voneinander, in die Therapie eingeführt.

Succinylcholin ist ein Ester, bestehend aus einem Molekül Bernsteinsäure und zwei Molekülen Cholin. Es kann auch als zwei miteinander verbundene Acetylcholinmoleküle aufgefaßt werden



$C_{14}H_{30}N_2O_4$, Succinylcholin

Charakteristisch sind wieder die beiden quaternären Ammoniumgruppen im Abstand von 15 Å. Das Molekulargewicht ist 290,4. Succinylcholinchlorid, die meist verwendete Form, ist ein farbloses, in H_2O gut lösliches Salz mit einem Schmelzpunkt von 160–164° C. In alkalischer Lösung ist es unbeständig, da es hydrolysiert wird. Die Mischung mit Barbituraten ist unstabil. Succinylcholin erträgt die Hitze des Autoklaven.

Pharmakologie des Succinylcholin

Absorption und Elimination. – Succinylcholin wird meist intravenös gegeben, ausnahmsweise, bei schlechten Venen, vor allem bei Kindern, auch intramuskulär, bisweilen in Kombination mit Hyaluronidase, die die Diffusion beschleunigt. Succinylcholin wird im Körper fast vollständig abgebaut. Weniger als 3% werden unverändert im Urin ausgeschieden. Es wird durch die Plasmacholinesterase und andere Cholinesterasen zuerst rasch zu Succinylmonocholin und Cholin abgebaut und Succinylmonocholin 8–10mal langsamer zu Cholin und Bernsteinsäure, d. h. zu natürlich im Stoffwechsel vorkommenden Produkten. Succinylmonocholin hat ebenfalls neuromuskulär blockierende Eigenschaften, die viel geringer sind, aber länger dauern. Zudem hemmt es den Abbau von Succinylcholin.

Die neuromuskulär blockierende Wirkung. – Succinylcholin relaxiert die Muskulatur durch Depolarisation der Subneuralmembranen. Wie die depolarisationshindernden Relaxantien konkurriert es mit Acetylcholin um die cholinergischen Rezeptoren und hat ebenfalls größere Affinität dazu. Die Depolarisation greift auf die Muskelfaser über, d. h. der Muskel wird für kurze Zeit erregt, erschlafft aber sofort nach der Initialkontraktion und verharrt im depolarisierten Zustand. In diesem ist er elektrisch unerregbar, und beim Fehlen der Repolarisation ist eine weitere Kontraktion auf einen neuralen Reiz hin unmöglich.

Beim Menschen wirkt Succinylcholin normalerweise auf die beschriebene Art; bei gewissen Säugetieren und unter bestimmten Voraussetzungen auch beim Menschen kann es anders wirken: Durch Adsorption von Succinylcholin an die cholinergischen Rezeptorproteine wird die Subneuralmembran wie bei Curare durchlässig für Na^+- und K^+-Ionen, so daß ein curareartiger myoneuraler Block ausgelöst wird. Geringe Dosen haben beim Menschen noch nicht diese Wirkungsweise, jedoch bei größern Mengen entsteht der typische depolarisationshindernde Zustand, der mit Cholinesterasehemmern antagonisierbar ist. Postoperative, verlängerte Apnoe nach Succinylcholin ist bisweilen auf diese veränderte Reaktionsweise der motorischen Endplatte zurückzuführen und erweist sich dann auch auf Neostigmin hin als reversibel.

Dosierung

Succinylcholin ist ein kurzzeitig wirksames Muskelrelaxans, so daß eine Antagonisierung unter normalen Umständen unnötig ist. Eine Dosis von 0,6 mg kg intravenös injiziert bewirkt Muskelrelaxation und Apnoe während nur 180 Sekunden; 1 mg kg verlängert diese auf ca. 500 Sekunden. Deshalb eignet sich Succinylcholin vor allem bei kurzen therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen wie endotrachealer Intubation, psychiatrischer Elektrotherapie usw. In kontinuierlicher intravenöser Infusion gegeben eignet es sich aber auch bei langen Operationen. Per infusionem wird Succinylcholin in 0,1–0,2%iger Lösung gegeben. Am Anfang gibt man die

Infusion in rascher Tropfenfolge (180–240 Tropfen/Minute, d. h. ca. 9 bis 18 mg/Minute) und drosselt nach Eintritt der Relaxation auf 40–100 Tropfen/Minute (= 2–5 mg/Minute).

Faktoren, die die Dosierung beeinflussen

1. Physikalische Einflüsse. – a) Wirkungseintritt, Stärke der Relaxation und Intensität der anfänglichen Muskelzuckungen sind von der Injektionsgeschwindigkeit direkt abhängig.

b) Je länger Succinylcholin verabreicht wird, um so weniger empfindlich wird die motorische Endplatte auf depolarisierende Relaxantien und Acetylcholin, und um so empfindlicher wird sie für depolarisationshindernde Relaxantien.

c) Anodenstrom vermindert, Kathodenstrom erhöht die Wirkung depolarisierender Relaxantien.

d) Temperatursenkung verlängert die Wirkungsdauer des Succinylcholin wegen der Hemmung der Plasmacholinesterase. Dies ist bei (absichtlicher) Hypothermie zu beachten.

2. Physiologische Einflüsse. Die Einflüsse von Körpergewicht und Adipositas sind gleich wie bei den curareartigen Relaxantien. Succinylcholin wirkt bei älteren Personen eher stärker als bei jungen, vermutlich wegen ihres geringeren Plasmacholinesterasegehaltes. Demgegenüber zeigen Neugeborene eine viel schwächere Reaktion gegenüber Succinylcholin. Man vermeidet deshalb bei Neugeborenen Curare und zieht zur Relaxation Succinylcholin vor, von dessen Wirkung sie sich rasch und vollständig erholen.

3. Einflüsse pathologischer Zustände. – Patienten mit schweren, konsumierenden Krankheiten wie Karzinom und chronischen Infekten, und Patienten mit Lebererkrankungen oder mit akuter Pancreatitis reagieren auf Succinylcholin oft stärker, wofür ein verminderter Plasmacholinesterasegehalt verantwortlich gemacht wird. Dabei wirkt Succinylcholin wesentlich länger, so daß die postoperative Apnoe über eine Stunde andauern kann. Allein, in vielen Fällen fand man durchaus normale Cholinesterasewerte, ein Hinweis darauf, daß weitere Faktoren bedeutend sein können, Faktoren, die mit dem Abbau dieses Pharmakons nicht direkt zusammenzuhängen brauchen. Succinylcholinchlorid wird auch durch Basen hydrolysiert, so daß man allein schon aus diesem Grund mit einem Aufhören seiner Wirkung rechnen dürfte, ausgenommen bei manifester Acidose. Aber trotz normaler Cholinesterase und physiologischem pH kommt es bisweilen zu einer so starken und langdauernden Lähmung, daß man eine Veränderung der cholinergischen Rezeptoren annehmen muß. Eine ungewöhnliche Haftung des Relaxans scheint vor allem bei Dehydratation, bei Mangel an Na^+-Ionen und Überschuß an K^+-Ionen vorzukommen. In diesen Fällen erweist sich Neostigmin nur als geringe Hilfe, während die Beschleunigung der Diurese den Zustand

abzukürzen vermag. In der Regel ist in solchen Fällen auch der Kreislauf in einem unbefriedigenden Zustand.

4. Chemische Einflüsse. – Cholinesterasehemmer sind Synergisten der depolarisierenden Relaxantien; Ganglienblocker und curareartige Relaxantien wirken abschwächend. So konnte man am Menschen nachweisen, daß nach einer unterschwelligen Curaredosis Succinylcholin erst in 3–4fach normaler Dosis zur Lähmung führt.

Zum kombinierten Gebrauch curareartiger und depolarisierender Relaxantien kann hier folgendes angeführt werden: Depolarisierende und depolarisationshindernde Relaxantien sollten nur dann nacheinander benützt werden, wenn die Wirkung des zuerst verwendeten vollständig abgeklungen ist. Nach einer Einzeldosis Succinylcholin, deren Wirkung in wenigen Minuten aufhört, kann ohne Bedenken Curare zur Unterhaltung der Relaxation verwendet werden. Davon macht man z. B. zur endotrachealen Intubation Gebrauch, denn Succinylcholin erleichtert sie ungemein viel mehr als Curare. Eine Einzeldosis genügt für diese Maßnahme, und danach steht der Verwendung von d-Tubocurarin für die ganze Dauer der Operation nichts entgegen. Anders verhält es sich nach einer längeren Applikation oder größeren Dosen von Succinylcholin. Wie bereits oben erwähnt worden ist, ändert sich dabei die Empfindlichkeit der motorischen Endplatte, und nachfolgendes d-Tubocurarin wirkt bedeutend intensiver. Unter Umständen ist an diesem Mechanismus auch der sogenannte «dual block» beteiligt, d. h. die auf die Länge hinzukommende curareartige Wirkung des Succinylcholins.

Wieder anders verhält es sich, wenn Curare vorausgeht und wegen seines Antagonismus viel höhere Dosen eines depolarisierenden Mittels nötig sind, um die Erschlaffung zu unterhalten.

Mit den beiden letztgenannten Verfahren ist die Möglichkeit langdauernder postoperativer Apnoe verbunden, ein Ereignis, das in der Klinik wohlbekannt ist und die theoretischen Bedenken bekräftigt. Klinische Erfahrung wie wissenschaftliche Unterlagen sprechen also gegen derartige Kombinationen.

Nebenwirkungen

Succinylcholin besitzt wenige Nebenwirkungen, und die hauptsächlichen darunter hängen mit seiner Art, Relaxation zu erzeugen, zusammen.

Als erstes sind die Muskelzuckungen, die bei der Einleitung der Relaxation auftreten können, zu erwähnen. Ihr Ausmaß ist verschieden. Bisweilen handelt es sich um einzelne Fibrillationen, die aber unter Umständen auch ganze Muskelgruppen fast in ihrer Totalität erfassen und so zu recht heftigen Bewegungen oder vielmehr Zuckungen Anlaß geben können. Nicht so selten fehlen sie für das Auge des Beobachters vollständig. Am häufigsten und am kräftigsten sind sie im Schultergürtel, im Gesicht und in den Armen. Die

eigenartigen Muskelschmerzen, über die nach Succinylcholin die meisten Patienten klagen, sind von zahlreichen Autoren mit den Zuckungen in Zusammenhang gebracht worden. Jedoch scheint uns dieser Erklärungsversuch ungenügend, denn ebenso häufig wie nach ausgeprägtem Fibrillieren treten die Schmerzen auch dann auf, wenn sichtbare Muskelzuckungen fehlten oder durch Infusion stark verdünnter Lösung gänzlich umgangen wurden.

Ferner haben einige Autoren durch vorgangige d-Tubocurarin- oder Gallamingaben das Fibrillieren zu verhindern versucht und auch dabei keine Verminderung der charakteristischen Muskelschmerzen feststellen können. Man neigt heute zur Ansicht, daß viel eher Permeabilitätsveränderungen mit der folglichen Ionenverschiebung Ursache dieses schmerzhaften «Muskelkaters» sind. Dahin gehört die Feststellung von *Paton*, daß depolarisierende Relaxantien einen Kaliumverlust der betroffenen Zellen zur Folge haben. Depolarisation von erregbaren Membranen führt nach diesem Autor allgemein bei den betroffenen Zellen zur Abwanderung der intracellulären Kaliumionen. Bei der Katze vermag Succinylcholin den Kaliumgehalt des Plasmas zu erhöhen. Versuche von *Paton* zeigen, daß das Plasmakalium unter Succinylcholin gering, aber doch signifikant (durchschnittlich 0,5 mÄq) zunimmt. Meist ist diese Veränderung ohne Belang, ausgenommen bei Patienten mit gestörtem Elektrolythaushalt.

Bei Relaxation mit Succinylcholin steigt der Intraokulardruck, wahrscheinlich wegen eines temporären Hypertonus der Augenmuskeln. Es ist diskutabel, ob man daraus eine Kontraindikation gegen Succinylcholin bei einer Augenoperation ableiten muß. Selbstverständlich wird man während eines ophthalmologischen Eingriffs kein Succinylcholin injizieren.

Ganglienblockierende Eigenschaften fehlen dem Succinylcholin. Hingegen ist eine leichte, stimulierende, acetylcholinähnliche Wirkung auf die Sympathicusganglien vorhanden. Wir erinnern uns dabei an die chemische Verwandtschaft zwischen Succinylcholin und Acetylcholin. Diese stimulierende Eigenschaft erkennt man klinisch an der gelegentlichen Tendenz zur Blutdruckerhöhung, die jedoch nicht so regelmäßig festgestellt werden kann, daß sich die Theorie damit stützen ließe.

Diskussion des idealen Relaxans

Mit folgendem soll die Frage, die zu Beginn dieses Kapitels gestellt worden ist, nämlich die nach dem idealen Relaxans, beantwortet werden.

1. Ein ideales Muskelrelaxans müßte kurzwirkend sein, ähnlich dem Succinylcholin, d. h. es müßte relativ steuerbar sein, so daß sich eine Antagonisierung erübrigen würde.

2. Das Relaxans sollte durch nie versagende Mechanismen eliminiert werden. Abbauprodukte müssen pharmakologisch unwirksam sein, insbesondere dürfen sie nicht selbst neuromuskulär blockierende Eigenschaften haben wie Succinylmonocholin. Für Fälle von Überempfindlichkeit auf das Relaxans, und falls ein nie versagender Eliminationsmechanismus nicht vorhanden wäre, sollte ein Antagonist zur Verfügung stehen, der selber keine Neben-

wirkungen hat und das Relaxans selektiv in eine pharmakologisch unwirksame Form bringt.

3. Es darf keine Nebenwirkungen besitzen, oder anders ausgedrückt, es muß absolut spezifisch auf die Skelettmuskulatur wirken, damit die Übersicht über die mit dem Relaxans eingeführten Vorgänge immer möglich ist. Das würde uns in die Lage versetzen, alle übrigen klinischen Phänomene durch andere Vorgänge zu erklären. Selbstverständlich sind Rückwirkungen der künstlichen Beatmung mit jeder Methode der Muskellähmung verknüpft.

4. Das Muskelrelaxans sollte vom depolarisationshindernden Typ sein, vor allem weil die motorische Endplatte auf die Depolarisation nicht immer in voraussehbarer Weise reagiert.

5. Erwünscht wäre ein Relaxans ohne Wirkung auf die Atemmuskulatur, so daß diese wie das Myokard völlig unbeeinflußt bliebe. Es ist unwahrscheinlich, daß dieser Wunsch je erfüllt wird, da sich die Atemmuskulatur von der übrigen weder physiologisch noch histologisch unterscheidet.

IV. C-Toxiferin I, ein neues Muskelrelaxans

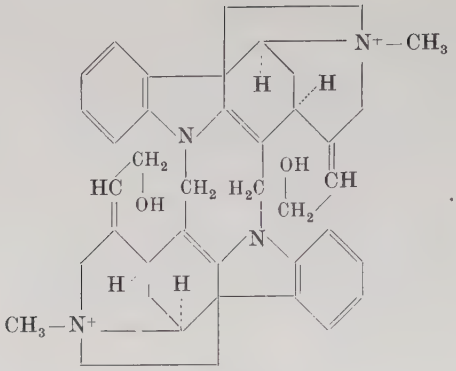
Im letzten Kapitel wurde auf die Einteilung der natürlich vorkommenden neuromuskulär blockierenden Stoffe in Tuben-, Topf- und Kalebassencurare hingewiesen. C-Toxiferin I nun ist das erste Alkaloid aus Kalebassencurare, das auf seine klinische Eignung geprüft wird. Diesen Untersuchungen ist eine längere Forschungsarbeit vorausgegangen (*Berlage*, *Bernauer*, *von Philipsborn*, *Waser*, *Schmid*, *Karrer* und weitere Mitarbeiter des Chemischen und des Pharmakologischen Institutes der Universität Zürich). Vor allem war es schwierig, genügend Kalebassencurare zu erhalten, in dem die Wirksubstanz in geringsten Mengen enthalten ist. Nach Abklärung ihrer Struktur konnte man in den Jahren 1958/59 zur Synthese von C-Toxiferin I schreiten.

Herkunft und Chemie des C-Toxiferin I

Die Hauptalkaloide des Kalebassencurare, unter ihnen das C-Toxiferin I, stammen aus Pflanzen der Gattung Strychnos, aus der Familie der Loganiaceae. Die wichtigsten unter ihnen sind Strychnos Mitcherlichii, Strychnos toxifera, Strychnos trinervis und Strychnos tomentosa.

In bezug auf den chemischen Aufbau ist das Toxiferin dem Strychnin, einem Alkaloid aus Strychnos nux vomica verwandt. Während Strychnin eine monomere Verbindung mit einem Grundgerüst aus 20 Kohlenstoffatomen darstellt, ist C-Toxiferin I, wie alle hochwirksamen Kalebassenalkaloide, ein dimeres Molekül mit einem Grundgerüst aus 40 C-Atomen.

Auch C-Toxiferin I enthält, wie d-Tubocurarin und Succinylcholin in einem Abstand von ca. 15 Å voneinander, zwei quaternäre Ammoniumgruppen. Es ist eine kristalline, weiße, in H_2O von 20° C zu 10% lösliche, seifenartig bitter schmeckende Substanz. Das Pharmakon ist mit Barbituraten mischbar. In reiner Form ist es bei Luftzutritt unbeständig, hingegen ist es in 0,1‰iger, wässeriger Lösung bei Zimmertemperatur ohne Aktivitätsverlust einen Monat lang haltbar.



C-Toxiferin I

Pharmakologie

Absorption, Stoffwechsel und Elimination. – Das Schicksal von C-Toxiferin I im Körper ist bis jetzt noch recht unklar; hingegen weiß man einiges über das Verhalten von C-Curarin, eines andern C_{40}-Kalebassenalkaloids, durch Untersuchungen von *Waser*, *Schmid* und *Schmid* im Jahre 1954. Darüber wird im folgenden berichtet in der Annahme, daß beim C-Toxiferin I ähnliche Verhältnisse vorliegen.

Waser u. Mitarb. verabreichten Katzen mit C^{14} markiertes C-Curarin. Per os wird es schlecht resorbiert. Um eine Lähmung zu bewirken, muß man das 100fache der zum selben Effekt nötigen intravenösen Dosis geben. Die Lähmung dauert so lange an, als C-Curarin im Magen des Tieres nachweisbar ist. Intramuskuläre oder subcutane Injektionen werden besser resorbiert; hier ist nur noch die 10fache intravenöse Dosis nötig, um eine Lähmung zu erzielen.

Über das Schicksal der Substanz im Körper ist folgendes bekannt: Drei Stunden nach der Injektion ist ungefähr die Hälfte in der Muskulatur zu finden; Leber und Nieren weisen die größten Konzentrationen auf. Die Verteilung in den verschiedenen Muskeln ist gleichmäßig. Mittels radioaktivem C-Toxiferin wurde eine Konzentrierung des Relaxans in den motorischen Endplatten autoradiographisch nachgewiesen. Gehirn und Rückenmark enthielten nur Spuren, die peripheren Nerven und Ganglien hingegen mehr.

Zur Frage der Elimination liegen Resultate von Versuchen an Katzen mit C-Toxiferin I vor. Es wird zum größten Teil unverändert durch die Nieren ausgeschieden. Im Versuch waren in sechs Stunden von 320 γ des verabreichten C-Toxiferin I 290 γ im Harn nachzuweisen.

Die Hauptwirkung. – C-Toxiferin I gehört, wie alle bis jetzt bekannten, natürlich vorkommenden neuromuskulär blockierenden Stoffe, zum Typus der depolarisationverhindernden. Es kann also mit Cholinesterasehemmern antagonisiert werden.

C-Toxiferin I ist ein außerordentlich wirksames Muskelrelaxans: Prüfungen am Katzengastrocnemius ergaben, daß die Dosis von 5,4 γ/kg C-Toxiferin I, die gerade alle motorischen Endplatten vollständig zu blockieren vermag, während 100 Minuten lähmend wirkt. Die minimale vollständig lähmende Dosis von d-Tubocurarin beträgt im Vergleich dazu 90 γ/kg, wobei ihre Wirkung aber nur während 45 Minuten andauert. Man schätzt, daß C-Toxiferin I 10–20mal stärker lähmend wirkt als d-Tubocurarin. Hingegen tritt die Lähmung nach C-Toxiferin I etwas langsamer ein.

Die überragende Wirksamkeit des neuen Mittels wurde auch im «head-drop»-Versuch nach *Holaday* am Kaninchen nachgewiesen.

Dabei wird einem Kaninchen die zu prüfende Substanz in die Ohrvene injiziert. Man sucht die Dosis zu ermitteln, die gerade ausreicht, die Nackenmuskulatur des Tieres zum Erschlaffen zu bringen, wobei der Kopf auf die Pfoten sinkt.

In solchen Versuchen wurde C-Toxiferin I eine «head-drop»-Dosis von 3,7 γ/kg, für d-Tubocurarin von 95–105 γ/kg und für Succinylcholin von 100 γ/kg ermittelt, wenn das Pharmakon innerhalb von 15 Sekunden injiziert wurde. Die Letaldosen betrugen bei gleicher Injektionsdauer für C-Toxiferin I 4,6 γ/kg, für d-Tubocurarin 110 γ/kg und für Succinylcholin 400 γ/kg.

Waser demonstrierte am Gastrocnemius des Frosches eine wichtige Eigenschaft des C-Toxiferin I, die auch vom d-Tubocurarin her bekannt ist: Der Muskeltonus wird durch geringere Mengen des Pharmakons beeinflußt als die Muskelzuckungen, die durch indirekte Reizung über den Nerven entstehen. Diese Eigenschaft des C-Toxiferin I ist von besonderem therapeutischem Wert bei Behandlung spastischer Zustände.

Nebenwirkungen. – Bis jetzt wurde eine einzige, zudem nicht gewichtige Nebenerscheinung von *Frey* entdeckt, nämlich eine Verkürzung der Prothrombinzeit um 10–15%. Dasselbe wurde auch für d-Tubocurarin erwiesen, nur dauert dieses Phänomen dort weniger lang. In Tierversuchen zeigt C-Toxiferin I erst bei einem Vielfachen der Lähmungsdosis gewisse Nebenerscheinungen. So wird der Blutdruck der Katze bei 30facher Überdosierung leicht gesenkt, Pulsfrequenz und Ekg. hingegen bleiben unverändert. Die 50fache Lähmungsdosis blockierte das sympathische Ganglion cervicale superius in geringem Maße, dagegen wird der Vagus selbst bei einer 60fachen Überdosierung (300 γ/kg) nicht beeinflußt. Zum Vergleich sei erwähnt, daß d-Tubocurarin in der 10fachen Lähmungsdosis (900 γ/kg) die autonomen Ganglien blockiert.

Ergebnisse der klinischen Versuche mit C-Toxiferin I

Harbeck veröffentlichte als erster Ergebnisse von klinischen Untersuchungen über C-Toxiferin I. Er berichtete über seine Erfahrungen, die er auf Grund 57maliger Anwendung des Mittels gesammelt hatte. Mittels einer standardisierten Anästhesietechnik (Lachgas und zur Narkoseeinleitung Thiopental) schuf er sich die Möglichkeit, die Wirkung des neuen Mittels in

den verschiedenen Situationen zu vergleichen. *Harbeck* verwendete eine einheitliche Anfangsdosis von 2 mg C-Toxiferin I, bei reduziertem Allgemeinzustand des Patienten nur 1 mg. Dabei dauerte die Relaxation zwischen 50 und 160 Minuten. Als Erhaltungsdosen waren geringere Mengen nötig. In jedem Falle wurden am Schluß der Narkose zur Antagonisierung 5–10 mg Pyridostigmin gegeben. Stets konnte innerhalb 5 Minuten die Spontanatmung wieder hergestellt werden. Recurarisierungen traten nicht ein. Der Autor richtete sein Augenmerk vor allem auf das Verhalten von Blutdruck, Pulsfrequenz und Atmung und stellte nur solche Blutdruck- und Pulsveränderungen fest, die nicht dem C-Toxiferin I zuzuschreiben waren. Die Atmung war nach der Einleitungsdosis nicht immer vollständig gelähmt, sondern oft nur in ihrem Umfang einschränkt. Die endotracheale Intubation gelang unter C-Toxiferin leicht, und die gleichmäßige und intensive Relaxationswirkung wird als vorteilhaft bewertet. Peroperative Cholangiogramme waren erleichtert, Muskelschmerzen fehlten nach der Relaxation, ebenso Broncho- oder Laryngospasmus, und die Sekretion von Speichel und Bronchialschleim war nicht vermehrt wie im Falle einer Histaminfreisetzung. Nachteilige Wirkungen auf den Magendarmtrakt oder Schäden an Leber oder Nieren wurden in Zusammenhang mit C-Toxiferin I nicht festgestellt. Schon *Harbeck* erkennt in den Eigenschaften von C-Toxiferin I eine besondere Eignung zur Behandlung von Tetanus und spastischen Zuständen.

Anläßlich eines Symposiums machte *Foldes* folgende Angaben: Die Dosierung erfuhr eine Abänderung zu einer Anfangsdosis von 30 oder 40 γ/kg Körpergewicht und einer Erhaltungsdosis von nur 10 γ/kg. Bei dieser niederen Dosierung ist die endotracheale Intubation ohne die Gefahr von Verletzungen möglich, hingegen schwieriger als nach 0,6 mg/kg Succinylcholin. Bei höherer Dosierung waren die Bedingungen für endotracheale Intubation merklich günstiger. Die Dosis von 30 γ/kg C-Toxiferin I bewirkte selten Atemstillstand, erst nach 40 γ/kg wurden 8 von 10 Patienten apnoisch. Diese Dosen stimmen nur für Lachgasnarkose, und wie beim d-Tubocurarin erniedrigen sie sich beträchtlich, wenn Narkosemittel verwendet werden, die die neuromuskuläre Blockade des C-Toxiferin I verstärken, wie z. B. Äther und Halothan. *Foldes* gibt bei Halothannarkose eine Anfangsdosis von nur 10–15 γ/kg.

Auch er fand klinisch keine Nebenwirkungen. Als Nachteil bewertet er allein die Tatsache, daß die Patienten gelegentlich, wegen der langen Wirkungsdauer dieses Relaxans, am Ende der Narkose apnoisch sind, so daß man gezwungen ist, einen Antagonisten zu geben. Auch *Foldes* ist der Überzeugung, daß sich C-Toxiferin I zur Behandlung von verschiedenen spastischen Zuständen eignen werde und befürwortet die Herstellung eines Depotpräparates für intramuskuläre Injektion. Er glaubt, daß die lange dauernde neuromuskulär blockierende Wirkung und die gleichzeitig verhältnismäßig nicht schwere Beeinträchtigung der Atmung, was *Foldes* experimentell an

gesunden, nicht narkotisierten Personen nachgewiesen hat, C-Toxiferin I zum Mittel der Wahl für diesen Zweck machen werden.

Ferner erwartet *Foldes* Gutes von der Kombination einer Halothannarkose mit C-Toxiferin I. Die günstigen Voraussetzungen dazu sind gegeben durch die potenzierende Wirkung des Halothan auf das depolarisationshindernde Relaxans und durch die Tatsache, daß C-Toxiferin I keine Blutdrucksenkung bewirkt wie d-Tubocurarin. *Foldes* erhofft dabei eine bessere Steuerbarkeit des neuen Relaxans, da es so in geringeren Dosen gegeben werden kann und die potenzierende Relaxationswirkung des Halothan am Schluß der Narkose rasch abebbt.

An der hiesigen Chirurgischen Universitätsklinik wurde C-Toxiferin I bei 67 Patienten verwendet. Die Erfahrungen von *Harbeck* und *Foldes* wurden dabei bestätigt. Die Indikation zur Relaxation mit diesem neuen Mittel wurde aber nur dann gestellt, wenn mit Sicherheit eine lange Operationsdauer vorausgesehen werden konnte, z. B. bei Arterienplastiken. Ferner kam C-Toxiferin I bei Tetanus zur Anwendung und bei Patienten, deren spontane Motorik mehrere Tage unterbrochen werden sollte.

Wegen des Gebrauchs eines automatischen Respirators, der nur bei vollkommener Relaxation zuverlässig arbeitet, wurde die Anfangsdosis mit 40–50 γ/kg und die Erhaltungsdosis mit 15–20 γ/kg relativ hoch gewählt. Aber auch bei langdauernder Verabreichung derart hoher Dosen konnte man klinisch keine Nebenwirkungen beobachten.

In dieser Hinsicht ist ein Dosierungsirrtum instruktiv: Anläßlich einer tagelangen Relaxation mit C-Toxiferin I und automatischer Beatmung sowie Kühlung auf leicht subnormale Temperaturen erhielt ein Patient mit schweren Verbrennungen in einer einzigen Nacht 25 mg des neuen Medikamentes, ohne daß Nebenwirkungen klinisch feststellbar gewesen wären. Es muß zugegeben werden, daß der Patient einige Tage darauf ad exitum kam, ein Ereignis, das leider bei der Schwere der Verbrennungen vorauszusehen war.

In 15 Fällen wurde die Muskelrelaxation mit C-Toxiferin I begonnen und später mit d-Tubocurarin weitergeführt, nämlich dann, wenn nach Abklingen der letzten C-Toxiferin I-Gabe ein baldiges Ende der Operation vorhergesehen werden konnte. d-Tubocurarin wurde in den gleichen Dosen eingespritzt, als ob es schon von Anfang der Relaxation an gegeben worden wäre. Bei diesem Vorgehen waren keine ungünstigen Ereignisse zu beobachten.

Bei 9 Patienten wurde C-Toxiferin I während einer Halothannarkose verwendet. Auch wir konnten uns davon überzeugen, daß die Dosis auf die Hälfte der üblichen reduziert werden kann. C-Toxiferin I kann auch bei Äthernarkose in niederen Dosen angewendet werden. Während der Blutdruck bei der Halothannarkose auf eine Injektion von d-Tubocurarin hin sofort sinkt, bleibt diese Reaktion nach C-Toxiferin I aus. Die Schonung der Sympathicusganglien ließ sich auch indirekt bei Messungen des Herzschlagvolumens nachweisen. Wie schon früher erwähnt, erfolgt auf d-Tubocurarin eine mäßige Arteriolenentspannung als Ausdruck einer geringen Ganglien-

blockade, d. h. eine Verminderung des peripheren Strömungswiderstandes. Diese Reaktion ist in der Lage, den Effekt von Barbituraten auf den Gefäßwiderstand zu kompensieren, oder anders ausgedrückt: die durch Barbiturate ausgelöste Konstriktion wird durch d-Tubocurarin verhindert (*Hügin*). Anders ist es bei C-Toxiferin I: Hier tritt auf Thiopental die charakteristische Senkung des Schlagvolumens ein, die, unter Berücksichtigung des Blutdruckes, als Ausdruck einer erhöhten Gefäßresistenz betrachtet werden muß.

Als Antagonist des C-Toxiferin I wurde meist Neostigmin verwendet; Pyridostigmin hatte, selbst in Dosen von 10–20 mg, keine so gute antagonisierende Wirkung wie Neostigmin. Die Atmung war nach Pyridostigmin weniger tief und unregelmäßig. Allein bei Neostigmin besteht bei seiner kürzeren Wirkung gegenüber Pyridostigmin die Gefahr der Recurarisierung, die wir in einem Fall, etwa 25 Minuten nach der Neostigmingabe, beobachten konnten. Dabei ist zu sagen, daß C-Toxiferin I in diesem Falle ungewöhnlich hoch dosiert worden war.

Die pharmakologischen Eigenschaften des C-Toxiferin I scheinen zum vornherein zur Bekämpfung muskulospastischer Zustände besonders geeignet. Wir waren bisher nur in einem Fall in der Lage, diesen Effekt zu prüfen, und zwar bei einer älteren Patientin mit multipler Sklerose, die an stark ausgeprägten Spasmen im Gebiet der Adduktoren litt. Diese Spasmen wurden durch intramuskuläre Injektionen von 2 mg C-Toxiferin I während gut 6 Stunden aufgehoben, so daß Lagerung und Pflege der Patientin wesentlich erleichtert waren. Die antispastische Behandlung erfordert weit kleinere Dosen als die Relaxation bei Narkose, und da C-Toxiferin I schon in der Relaxation während der Narkose in bezug auf die relative Schonung der Atemmuskulatur günstig abschneidet, erscheint es hier besonders zweckmäßig. Eine meßbare Beeinträchtigung der Atmung ist nach kleinen, intramuskulären Gaben nicht zu erwarten.

Zum Schluß bleibt noch die Frage zu beantworten, inwiefern C-Toxiferin I die Anforderungen erfüllt, die wir an ein ideales Muskelrelaxans stellten:

In zwei Punkten stimmt es mit dem Ideal überein: Es ist ein depolarisationshinderndes, ungewöhnlich selektiv wirkendes Relaxans. Hingegen beeinträchtigt es die Atmung in klinischen Dosen, und die Elimination ist von einer ausreichenden Nierenfunktion abhängig. Was C-Toxiferin I am meisten von einem idealen Relaxans unterscheidet, ist seine lange Wirkungsdauer, damit verbunden die fehlende Steuerbarkeit und der Zwang zu regelmäßigem Gebrauch eines Antagonisten.

Dementsprechend kann dieses Mittel nicht universell gebraucht werden. Im Gegenteil: Wir möchten auf Grund der bisherigen Erfahrungen glauben, daß es außer zur Bekämpfung von Muskelspasmen in der Medizin und Neurologie, bei chirurgischen Operationen nur dann zweckmäßig verwendet werden kann, wenn eine lange Operationsdauer vorauszusehen ist.

Zusammenfassung

Nach einer eingehenden Darstellung der Probleme der Muskelrelaxation kommen wir zum Schluß, daß man an ein ideales Muskelrelaxans folgende Anforderungen stellen muß: Es muß kurzwirkend, d. h. steuerbar, frei von Nebenwirkungen und vom depolarisationshindernden Typus sein; ferner sollte es durch nie versagende Mechanismen eliminiert werden. Eine fünfte Forderung, wonach die Atmung durch das ideale Relaxans nicht beeinflußt werden sollte, ist wohl unerfüllbar.

Das neue Muskelrelaxans C-Toxiferin I, dessen klinische Verwendbarkeit wir in dieser Arbeit beurteilen, erfüllt zwei der an das ideale Relaxans gestellten Forderungen: Es ist ein ungewöhnlich selektiv wirkendes, depolarisationshinderndes Relaxans. Hingegen beeinträchtigt dieses Pharmakon in klinischen Dosen die Atmung, und seine Elimination ist von einer ausreichenden Nierenfunktion abhängig. Schließlich unterscheidet es sich besonders seiner langen Wirkungsdauer und seiner fehlenden Steuerbarkeit wegen, was zu regelmäßigem Gebrauch eines Antagonisten zwingt, vom idealen Muskelrelaxans.

Dementsprechend glauben wir, daß dieses Mittel nur in besonderen Fällen angewendet werden soll, nämlich bei sicher lang dauernden chirurgischen Operationen und zur Bekämpfung von Muskelspasmen in innerer Medizin und Neurologie.

Summary

According to a detailed description of the problems of muscle relaxation we come to the conclusion that for an ideal muscle relaxant the following standards are to be set: It must be of short action, i.e. easy to control, free of secondary effects and be of the depolarisation-inhibiting type. Besides its elimination should be reliable. A fifth postulate, no action on respiration, is hardly achievable.

The new muscle relaxant C-Toxiferine I whose clinical applicability we review here satisfies two of the conditions of an ideal muscle relaxant: It is a depolarisation-inhibiting relaxant of unusual selective action. On the other hand this drug deteriorates, in clinical doses, the respiration, and its elimination depends upon normal kidney function. At last it differs from an ideal muscle relaxant especially because of the long action and of the difficult controllability, a fact, necessitating the regular use of an antagonist.

Therefore we believe that this drug should be employed only in special cases, that is for long lasting surgical operations and for the control of muscle-spasms in internal medecine and neurology.

Adriani J.: The Chemistry of Anesthesia. Ch. C. Thomas, Springfield Ill. 1946. S. 347.
Aiander O. und *Goran H.*: Neuromuscular Block and Respirator Treatment in Management of Severe Salicylate Intoxications. Acta anaesth. scand. **2**, 123 (1958).
Anghiera P.M.d': De Orbe Novo (1516). Engl. Übersetzung von *F. A. MacNutt* G. P. Putman's Sons, New York 1912, Vol. 1, S. 75.

Beecher H.K. und *Todd D.P.:* A Study of the Deaths Associated with Anesthesia and Surgery. Ann. Surg. **140,** 2 (1954).

Bennett A.E.: Curare: A Preventive of Traumatic Complications in Convulsive Shock Therapy. Amer. J. Psychiat. **97,** 1040 (1941).

Berlage F., Bernauer K., v. Philipsborn W., Karrer P. und *Schmid H.:* Über die Konstitution der Calebassen-Alkaloide C-Dihydrotoxiferin und C-Toxiferin I und des Alkaloids Caracurin-V aus Strychnos Toxifera. Synthetische Versuche mit Wieland-Gumlich-Aldehyd als Ausgangsstoff. Helv. chim. Acta **41,** 2293 (1958).

Berlage F., Bernauer K., v. Philipsborn W., Waser P., Karrer P. und *Schmid H.:* Notiz zur Synthese des C-Toxiferin-I aus Wieland-Gumlich-Aldehyd. Toxizitätsvergleich bei synthetischen und natürlichen Curare-Alkaloiden. Helv. chim. Acta **42,** 394 (1959).

Bernard C.: Action de curare et de la nicotine sur le système nerveux et sur le système musculaire. C. R. Soc. Biol. (Paris) **2,** 195 (1851).

Boehm R.: Über Curare und Curarealkaloide. Arch. Pharm. (Berlin) **235,** 660 (1897).

Bovet D.: Dr. Albert Wander-Gedenkvorlesung. Hans Huber, Bern/Stuttgart 1959.

Brazier M.H.B.: Physiological Effects of Carbon dioxide on the Central Nervous System in Man. Medicine **22,** 205 (1953).

Brodie B.: Experiments and Observations on the Different Modes in Which Death is Produced by Certain Vegetable Poisons. Philos. Trans. roy. Soc. **1,** 178 (1811). – Further Experiments and Observations on the Action of Poisons on the Animal System. Philos. Trans. roy. Soc. **1,** 205 (1812).

Churchill-Davidson H.C.: A Practice of Anesthesia. Lloyd-Luke Ltd., London 1960. – The Causes and Treatment of Prolonged Apnoea. Anesthesiology **1959,** 535. – Neuromuscular Block in Man. Anesthesiology **1956,** 88.

Cohen E.N., Paulson W.J. und *Elert B.:* Studies of d-Tubocurarine with Measurements of Concentration in Human Blood. Anesthesiology **1957,** 300.

Cowan S.L.: The Initiation of All-or-None Responses in Muscle by Acetylcholine. J. Physiol. (Lond.) **88,** 3 (1938).

Dale H.H., Feldberg W. und *Vogt M.:* Release of Acetylcholine at Voluntary Motor Nerve Endings. J. Physiol. (Lond.) **86,** 353 (1936).

De Beer E.J.: The Chemistry of the Muscle Relaxants. Anesthesiology **1959,** 416.

Dennis J.W. und *Carroll J.J.:* The Use of Short Acting Muscle Relaxing Drugs in Obstetrical Anesthesia. Canad. Anesth. Soc. J. **2,** 82 (1954).

Dillon J.B. und *Sabawala P.B.:* Hypersensitivity of in Vitro Myasthenic Muscle to d-Tubocurarine. Neurology **9,** 62 (1959).

Dripps R.: The Role of Muscle Relaxants in Anesthesia Deaths. Anesthesiology **1959,** 542.

Duncalf, Deryck, Brunn, Koukal. und *Foldes F.F.:* The Combined Use of Depolarizing and Nondepolarizing Muscle Relaxants. Anesth. et Analg. **38,** 216 (1959).

Eccles J.C., Katz B. und *Kuffler S.W.:* Effect of Eserine on Neuromuscular Transmission. J. Neurophysiol. **5,** 211 (1942).

Eger W. und *Hügin W.:* Ballistographische Untersuchungen zur Hypotonie in Halothannarkose. Anästhesist **9,** 38 (1960).

Foldes F.F.: Muscle Relaxants in Anesthesiology. Ch. C. Thomas, Springfield Ill. 1957. – The Mode of Action of Quaternary Ammonium Type Neuromuscular Blocking Agents. Brit. J. Anaesth. **26,** 394 (1954). – Factors which Alter the Effects of Muscle Relaxants. Anesthesiology **1959,** 464.

Foldes F.F., Vandervort und *Shanor:* The Fate of Succinylcholine in Man. Anesthesiology **1955,** 11.

Frey R.: Mündliche Mitteilung anläßlich des Symposiums über Toxiferin bei F. Hoffmann-La Roche Co. 1959.

Gray T.C. und *Wilson F.:* The Development and Use of Muscle Relaxants in the United Kingdom. Anesthesiology **1959,** 519.

Gray T.C.: Gedanken über unseren Einfluß auf den Kreislauf. Anästhesist **8,** 1 (1959).

Griffith H.R. und *Johnson G.E.:* The Use of Curare in General Anesthesia. Anesthesiology **3,** 418 (1942).

Hall P.: The Reaction to the Testdose of d-Tubocurarine Before Anaesthesia in Myasthenic and Hypertensive Patients. Acta anaesth. scand. **2,** 117 (1958).

Hoffmann-La Roche F.: Toxiferin Ro 4–2906, Interne Orientierung 1959.

Holaday H.A., in: *McIntyre A.R.:* Anesthesiology **1959,** 409.

Hügin W.: Über Curare. Schweiz. med. Wschr. **77,** 791 (1947). – Anästhesie. In: *Hellner, Nissen, Voßschulte:* Lehrbuch der Chirurgie. G. Thieme, Stuttgart 1958, S. 130. – Neostigmine-Resistant Recurarization. Brit. med. J. **1956**/II, 919. – Ballistographische Untersuchungen zur Widerstandsänderung im peripheren Kreislauf unter Thiopental- und Cyclopropannarkosen. Anästhesist **9,** 44 (1960).

Hunter A.R.: The Classification of the Myoneural Blocking Agents. Brit. J. Anaesth. **26,** 399 (1954). – The Anti-Curare Agents. Brit. med. J. **1953**/I, 640. – Neostigmine-Resistant Curarization. Brit. med. J. **1956**/II, 919.

Johnstone M.: Relaxants and the Human Cardiovascular System. Anaesthesia **10,** 122 (1955).

Kalow W.: The Distribution and Elimination of Muscle Relaxants. Anaesthesiology **1959,** 505.

Kety S.S.: The physiology of the Human Cerebral Circulation. Anaesthesiology **10,** 610 (1949).

Kety S.S. und *Schmidt C.F.:* The Nitrous Oxide for the Quantitative Determination of Cerebral Blood Flowing in Man. J. clin. Invest. **27,** 476 (1948).

Killian H.: Die Narkose, ein Lehr- und Handbuch. Georg Thieme, Stuttgart 1954, S. 520.

King H.: Curare Alkaloids I. Tubocurarine. J. chem. Soc. **57,** 1381 (1935). – Curare Alkaloids Part 7: Constitution of Dextro-Tubo-Curarinchlorid. J. chem. Soc. **1948,** 265.

La Condamine, zit. nach *McIntyre A.R.:* Anesthesiology **1959,** 409ff.

McIntyre A.R.: Historical Background, Early Use and Development of Muscle Relaxants. Anesthesiology **1959,** 409. – Curare, Its History, Nature and Clinical Use. Chicago University Press, 1947.

Møller K.O.: Pharmakologie. 3. Aufl. Benno Schwabe, Basel/Stuttgart 1958.

Nachmansohn D.: Basic Problems of Drug Action on the Myoneural Junction. Anesthesiology **1959,** 421.

Organe G.: Some Reflections on the Muscle Relaxants, With Special Reference to Decamethonium. Canad. Anaesth. Soc. J. **3,** 5 (1956).

Papper E.M.: The Future of Muscle Relaxants. Anesthesiology **1959,** 546.

Paton W.D.M.: The Effects of Muscle Relaxants Other than Muscular Relaxation. Anesthesiology **1959,** 453. – The Principles of Neuromuscular Block. Anaesthesia **8,** 151 (1953).

Paton W.D.M. und *Zaimis E.J.:* Curare-Like Action of Polymethylene bis quaternary ammonium salts. Nature (Lond.) **161,** 718 (1948).

Poulsen H. und *Hougs W.:* The Effects of Some Curarizing Drugs in Unanesthetized Man. Acta anaesth. scand. **1,** 15 (1957).

Raleigh W.: Discovery of Guiana (1595), herausgegeben von Schomburgk. R. Hakluyt Soc., London 1844.

Sayres L.A. und *Burch F.A.:* Two Cases of Traumatic Tetanus. N. Y. J. Med. **4,** 250 (1858).

Schmidt C.F.: The Cerebral Circulation in Health and Disease. Ch. C. Thomas, Springfield Ill. 1950.

Shea L.T., Davidson G.M. und *Davis G.:* Electroencephalographic Studies of Curarized Patients. Med. J. Aust. **2,** 656 (1954).

Stead A.L.: The Response of the Newborn Infant to Muscle Relaxants. Brit. J. Anesth. **27,** 124 (1955).

Taylor D.B.: The Mechanism of Action of Muscle Relaxants and Their Antagonists. Anesthesiology **1959,** 439.

Thesleff S.: A Study of the Interaction Between Neuromuscular Blocking Agents and Acetylcholine at the Mammalian Motor Endplate. Acta anaesth. scand. **2,** 67 (1958).

Thomas E.T.: The Effect of d-Tubocurarine chloride on the Blood-Pressure of Anesthetised Patients. Lancet **1957**/II, 772.

Vandewater S.L.: The "Competitive" Muscle Relaxants. Canad. Anesth. Soc. J. **1,** 45 (1954).

Vourc'h G.: Acquisitions récentes sur les myorésolutifs. Acta Inst. Anaesth. **8,** 79 (1959).

Waser P. und *Harbeck P.:* Erste klinische Anwendung der Calebassenalkaloide Toxiferin I und Curarin I. Anaesthesist **8,** 193 (1959).

Waser P., Schmid H. und *Schmid K.:* Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Radio-Calebassen-Curarin bei Katzen. Arch. int. Pharmacodyn. **96,** 386 (1954).

Wintersteiner O. und *Dutcher J.D.:* Curare Alkaloids from Chondodendron Tomentosum. Science **97,** 467 (1943).